

DIE THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON STILBÖSTROL

von

GHASSAN UMARI

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Universitätsklinik Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. HOHENFELLNER)

und

aus der Urologischen Abteilung des
St. Josefs-Krankenhauses Koblenz
(Chefarzt: Dr. med. SCHENDZIELORZ)

DIE THERAPIE
DES
PROSTATAKARZINOMS
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON STILBÜSTROL

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität M a i n z

vorgelegt von

Ghassan UMARI

aus

Damaskus/Syrien

Mainz 1971

Dekan: Professor Dr. KETTERL
Referent: Professor Dr. BAUMBUSCH
Korreferent: Professor Dr. HOHENFELLNER

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1971



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

MEINEM
VERSTORBENEN VATER
GEWIDMET

INHALTS-VERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Die hormonelle Behandlung des Prostata- und Mammakarzinomes	3
III. Das Prostatakarzinom	4
1. Pathologische Anatomie	4
2. Histologie	4
3. Stadieneinteilung	6
4. Entstehungsalter	6
5. Diagnostik und Differentialdiagnose ..	7
6. Begleiterscheinungen und Folgen	13
IV. Die hormonelle Therapie des Prostatakarzi- nomes unter besonderer Berücksichtigung von Stilböstrol	14
1. Einleitung	14
2. Wirkungsmechanismus, Anwendung und Do- sierung	16
3. Nebenwirkungen	19
4. Beurteilung des Behandlungserfolges ..	20
V. Die operative und zusätzliche Behandlungs- maßnahmen des Prostatakarzinomes	22
1. Radikal-Operation	22
2. Prostatektomie	24
3. Elektresektion	25
4. Orchidektomie	25
5. Zytostatika	27
6. Strahlentherapie	27
7. Adrenalektomie - Hypophysektomie - Cortison-Behandlung	28
VI. Eigene Untersuchungen	29
1. Materialgewinnung	29

	<u>Seite</u>
2. Statistische Methodik	30
3. Ergebnisse	33
VII. Diskussion	64
VII. Zusammenfassung	71

Literatur-Verzeichnis

Dank an den Referenten

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Eines der interessanten Studienobjekte in der Erforschung des Krebsproblems ist das Prostatakarzinom.

Die Grundlagen der Untersuchungen und der Therapie beruhen darauf, daß die Prostata einerseits unter dem Einfluß des endokrinen Systems steht und andererseits besonders reich an verschiedenen Enzymen ist. Die oberflächliche Lage des Krebses sichert die Möglichkeit einer leichten und vielseitigen Kontrolle. Seine Entwicklung kann durch Palpation, Biopsie und durch die Untersuchung der sauren Serumphosphatase gut verfolgt werden.

Was das Prostatakarzinom gegenwärtig in den Vordergrund des Interesses gestellt hat, ist der Umstand, daß an diesem Beispiel zum ersten Male in der Geschichte der Krebsbekämpfung eine wirksame Therapie des Krebses als möglich erwiesen ist.

Das Prostatakarzinom nimmt unter den Krebsen eine Sonderstellung ein:

- a) wegen seiner großen Häufigkeit (ca. 30 % der Fälle bei genauer histologischer Untersuchung der Prostata von Männern jenseits des 50. Lebensjahres),
- b) wegen seiner relativ langen Latenz (manche der Sektionsfälle hatten keine Erscheinungen gehabt: "okkulte Karzinome"),
- c) wegen seiner sehr hohen Rate von Knochenmetastasen - sie ist die höchste von allen Krebsen -,
- d) wegen der hormonellen Abhängigkeit.

Die ersten Erfahrungen über den Zusammenhang von Prostatageschwülsten und hormonalem System sind mit den Namen BEATSON (1896) und WHITE (1893) verknüpft.

Eine ganze Reihe von Autoren berichtete über den therapeutischen Effekt weiblicher Hormone beim Prostatakrebs: HERBST, HERROLD und andere teilten zufriedenstellende Ergebnisse mit. HUGGINS hat die Orchidektomie mit der Hormonverabreichung kombiniert (1940) und gefunden, daß die Metastasenschmerzen bei der Mehrzahl der Kranken verschwanden und auch der Krebs nicht weiter wuchs. Die durch die Hormontherapie beim Prostatakrebs bedingten Gewebsveränderungen wurden erstmals von KAHLE und Mitarbeitern (1940 - 1942) beschrieben. Die Behandlung beschränkte sich früher auf die transurethrale Elektroresektion und auf die nur selten durchführbare radikale Prostatektomie. Vielversprechende Perspektiven wurden durch die hormonelle Behandlung eröffnet.

Im Laufe der Entwicklung der Hormontherapie haben sich verschiedene Anwendungsformen eingebürgert (peroral, parenteral, lokal). Hervorzuheben ist die therapeutische Anwendung des Stilböstrol-diphosphates, die auf den experimentellen Arbeiten von DANNEBERG, DRUCKREY und SCHMÄHL (1952) beruht.

In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahre 1969 5000 Patienten an Vorsteherdrüsenkrebs, der damit hier der dritthäufigste überhaupt ist.

Was kann man tun, um die seit vielen Jahren stagnierenden Ergebnisse der Prostatakarzinombehandlung zu verbessern und die noch offenen Fragen zu beantworten?

Die vorliegende Arbeit versucht die aktuellen Probleme der Behandlung des Prostatakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung von Stilboestrol zu klären.

II. DIE HORMONELLE BEHANDLUNG DES PROSTATA- UND MAMMAKARZINOMES

Unter den bösartigen Geschwülsten nehmen der Vorsteherdrüsen- und der Brustkrebs der Frau eine Sonderstellung ein, da sie bis zu einem gewissen Grade hormonal steuerbar sind. Es gelingt durch Hormonapplikation sowohl ihr Wachstum zu hemmen als auch zu fördern. Es ist auch möglich, die beiden Karzinome durch Eingriffe in das Endokrinium günstig zu beeinflussen.

Die antiandrogene Behandlung des Prostatakarzinoms mit oestrogenen Substanzen bzw. durch Kastration hat ihre Analogen in der Behandlung des Mammakrebses mit männlichen Geschlechtshormonen. Auch die Brustdrüse steht ähnlich wie die Prostata in hormonaler Abhängigkeit von der Geschlechtsdrüse. Die spezifische, regressive Wirkung des gegengeschlechtlichen Hormons auf die Krebszelle des Prostatakarzinoms kam viel auffälliger, wirkungsvoller und öfter zur Beobachtung als beim Mammakarzinom.

Im Tierexperiment ist erwiesen, daß dem Follikelhormon allein keine kanzerogene Wirkung zukommt. Man kann nur von einer Mitwirkung bei vorhandener Krebsanlage sprechen. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Mammakarzinom durch hohe Oestrogendosen entsteht, ist daher sehr gering, und zwar so gering, daß wohl niemand auf die hervorragenden therapeutischen Möglichkeiten der hormonalen Behandlung des Prostatakarzinoms verzichten wird.

Die Frage der karzinogenen Rolle der Oestrogene wird unterschiedlich beurteilt. BIBUS fand im gesamten bis 1953 vorliegenden Schrifttum 12 Fälle von Brustkrebs bei Kranken mit Prostatageschwülsten, die mit Oestrogenen behandelt worden waren.

III. DAS PROSTATAKARZINOM

1. Pathologische Anatomie:

In manchen Fällen erscheint die Prostata in Form und Größe wenig oder gar nicht verändert, so daß der Krebs makroskopisch leicht übersehen werden kann. In anderen Fällen ist die Prostata aber beträchtlich und gelegentlich gleichmäßig vergrößert, so daß eine Hypertrophie vorzuliegen scheint, allerdings ist die Schnittfläche nicht knollig, sondern gleichmäßig gelblich-weiß. Typisch sind aber einseitige, daher asymmetrische Formen, und ganz unregelmäßige, bizarre Wuchsformen.

In der zugrundeliegenden Serie (über 12000 Fälle) von MOSTOFI trat der Tumor innerhalb der Prostata in folgender Häufigkeit auf:

Peripher, posterior	46 %
Peripher und zentral	53 %
Zentral	1 %

2. Histologie:

Zur histologischen Differenzierung des Prostatakarzinoms und die daraus resultierenden prognos-

stischen Bewertung des Malignitätsgrades hat zuletzt MOSTOFI Stellung genommen, der die größte Erfahrung bei einem Untersuchungskollektiv von über 12000 von Prostatakarzinomen besitzt. Verlauf und Prognose des Prostatakarzinoms sind umso schlechter, je mehr die Entdifferenzierung des Karzinoms fortgeschritten ist. Histologische Kriterien, die auf eine potentielle Malignität des Prostatakrebses hinweisen, gibt es deshalb nicht, da

- a) oft verschiedene Differenzierungsgrade von Zellnestern in einem Tumor gefunden werden,
- b) das klinische Wachstum und damit die biologische Aktivität nicht immer von der vorhandenen pathomorphologischen Struktur des Tumors selbst abhängen.

Als histologische Kriterien sind unter anderen:

Abnorme Acini,
Überwiegen von Stroma (Scirrhus Carcinom),
Fehlen von Stroma (medulläres Carcinom),
Infiltration der Muskulatur oder Kapsel.

Fehlen von Acinusformation ist ein Zeichen von geringer Differenzierung und bedingte schlechtere Prognose.

Die angegebenen Kriterien sind die Grundlagen der verschiedenen üblichen Gradeinteilungen.

3. Stadieneinteilung:

Für das Prostatakarzinom gilt folgende Stadieneinteilung:

Stadium I. Mikrokarzinom oder Zufallsbefund bei Prostatektomie oder Resektion.

Stadium II. Der isolierte Knoten bei rektaler Palpation, keine Metastasen.

Stadium III. Kapselinvasives oder infiltratives Wachstum, kein Anhalt für Metastasen, Phosphatasen normal.

Stadium IV. Wechselnde Palpationsbefunde, in der Regel Nachweis von Nah- und Fernmetastasen und erhöhte Phosphatasewerte.

4. Entstehungsalter:

Vor dem 40. Lebensjahr kommt ein Prostatakarzinom, auch pathologisch-anatomisch gesehen, sehr selten vor. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an, und wenn der Prostatakrebs heute nach übereinstimmenden Berichten aus Klinik und Praxis, häufiger ist als früher, so ist das eine Folge der höheren Lebenserwartung.

Histologisch ist der Krebs der Vorsteherdrüse wesentlich häufiger als er klinisch diagnostiziert wird. Danach haben auffallend viele Männer über 50 Jahre latente, karzinomatöse, degenerative Veränderungen

in der Prostata. Atypische, klinische, okkulte Epithelwucherungen mit Übergang in Karzinome finden sich mit einer Häufigkeit von 10 bis 30 %.

5. Diagnostik und Differentialdiagnose:

Die Diagnose des Prostatakrebses, vor allem die Frühdiagnose beruht vorwiegend auf dem rektal-palpatorischen Nachweis. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit routinemäßiger rektaler Untersuchungen bei Männern über 40 Jahren. Bei dem Alter der Kranken werden gelegentliche oder geringfügige dysurische Störungen ohne rektale Untersuchungen begreiflicherweise meist auf ein beginnendes Altersadenom bezogen.

Bei typischen Prostatakarzinomen handelt es sich palpatorisch um kleinere, harte Tumoren. Dysurische Beschwerden treten hier in der Regel relativ spät auf. Bei gleichzeitig vorhandenem Altersadenom ist die palpable Geschwulst dementsprechend größer und meist bestehen schon längere Zeit gewisse dysurische Störungen. Trotz der unzulänglich scheinenden diagnostischen Möglichkeit kann der Erfahrene selbst frühe Stadien des Prostatakrebses palpatorisch erkennen und differentialdiagnostisch meist von anderen Erkrankungen (Tuberkulose, Stein, chronisch-entzündliche, indurative Prozesse) unter Berücksichtigung anderweitiger Begleiterscheinungen abgrenzen. Dem palpatorischen Frühnachweis kommt zustatten, daß die meisten echten Prostatakarzinome in den kaudalen Abschnitten und an der Dorsalseite der Drüse beginnen und so für den digitalen Nachweis günstig liegen.

In fortgeschrittenen Stadien ist die Prostata vergrößert, indolent, höckerig, hart. Neben der üblichen, relativ langsamen lokalen Einwirkung sieht

man gelegentlich auch ein rasches, plötzliches Wachstum. Der Krebs durchbricht im weiteren Verlauf die Organgrenzen, infiltriert das paraprostatistische Bindegewebe, ergreift den Blasenboden und den Mastdarm. Diese Zustände sind nicht mehr zu verkennen. Die Drüse ist dann gegen die Umgebung nicht mehr abgrenzbar und der Darm über der Drüse nicht mehr locker und verschieblich. Hier, wie am Blasenboden entsteht zuerst ein bullöses Cödem, das den ulcerativen Durchbruch des Tumors einleitet und am Mastdarm wie an der Blase (zystoskopisch) zur Verwechslung mit primären Tumoren dieser Organe führen kann.

Zu 80 bis 90 % ist das Ergebnis der rektalen Untersuchung beim Prostatakrebs eindeutig. In den restlichen Fällen ist der Befund nebst den klinischen Begleiterscheinungen teils so geringfügig, teils so uncharakteristisch, daß eine sichere Entscheidung nicht getroffen werden kann (BOELMINGHAUS).

Da Steinerkrankungen der Prostata durch Röntgenuntersuchungen erkannt werden können und eine Tuberkulose sich meist durch anderweitige tuberkulöse Manifestationen (Samenblasen, Nebenhoden) sowie durch Untersuchungen des Ejakulates (Kulturverfahren) verrät, sind es praktisch in erster Linie unspezifische, entzündliche, indurative Veränderungen der Drüse, deren differential-diagnostische Unterscheidung gegenüber den Frühstadien maligner Entartung Schwierigkeiten bereiten.

Die Möglichkeiten, durch mikroskopische Untersuchungen des Prostatasekretes die Krebsdiagnose zu sichern, werden von manchem hoch veranschlagt. Für die Früh-

diagnose des Prostatakrebses hat diese Methode keinen wesentlichen Wert. Abgesehen davon, daß man recht häufig überhaupt kein Sekret gewinnen kann, ist eine Massage bzw. forcierte Expression einer krebserkrankten Prostata auch wegen der dadurch möglichen lymphogenen Streuung nicht unbedenklich.

Die Erwartung, daß die Untersuchung der sauren Serumphosphatase die Frühdiagnose des Prostatakrebses ermögliche, hat sich nicht bestätigt. Eine merkliche Erhöhung des Serumspiegels ist für einen Tumor, der bereits in die Lymphbahn oder die Knochen metastasiert ist, ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Ein normaler Titer schließt das Vorhandensein eines Prostatakrebses nicht aus. Ein normaler Phosphatasenspiegel bei Kranken mit nachweislich metastasiertem Prostatakrebs ist selten.

Differential-diagnostischen Wert besitzt die Phosphatasebestimmung insofern, als das Absinken der Serumwerte zur Norm, nach eingeleiteter Hormonbehandlung die Krebsdiagnose und eine günstige Prognose sichert. Beim Aussetzen der Hormonbehandlung steigt der Titer selten und gegebenenfalls sehr spät wieder an. Die Kontrolle der Phosphatase gibt somit Auskunft über die Wirksamkeit der Hormonbehandlung.

Die alkalische Phosphatase im Serum hat zu der Prostataerkrankung keine direkte Beziehung. Ihre Konzentration geht der osteoblastischen Aktivität der Knochenmetastasen parallel.

Die Diagnose kann klinisch sehr schwierig sein. Sie wird durch die Histologie unterstützt. Der Wert der histologischen Diagnose mittels gezielter Biopsie oder transurethrale Resektion ist hier sehr groß. Die Anamnese ist meist uncharakteristisch. Der Tastbefund läßt sich unter einer Entzündung mit großer, weicher Kongestionsdrüse mit reichlich eitrigem Exprimat ein Carcinom vollkommen verschwinden, wie es auch andererseits vollständig unter dem typischen Bild eines Adenoms verborgen sein kann.

Biopsie:

Während der zytologische Nachweis aus dem Prostatasekret nicht ganz zuverlässig und die Phosphatasebestimmung für die Frühdiagnose nicht geeignet ist, vermag die Untersuchung von Gewebszylindern, die durch Punktion aus der Drüse entnommen werden (BARRINGER u.a.), die Diagnose sichern. Dieser Methode kommt der Umstand entgegen, daß sich die meisten Karzinome der eigentlichen Prostata in den dorsalen und kaudalen Bezirken der Drüse entwickeln. Der positive Nachweis ist eindeutig, der negative schließt dagegen ein Karzinom nicht mit der gleichen Sicherheit aus, es sei denn, die Untersuchung des Gewebszylinders ergibt eine anderweitige Form der Erkrankung, z.B. Tuberkulose.

Die Biopsie ist in erster Linie ein diagnostisches und differential-diagnostisches Verfahren, das jedoch manchmal - bei mehrmaliger Wiederholung - auch

zur Kontrolle der therapeutischen Ergebnisse gebraucht werden kann.

Zusammengefaßt gelten für die Biopsie folgende Forderungen:

1. Nachweis des Krebses zu einem höheren Prozentsatz und mit größerer Verlässlichkeit. Irrtümer sollen seltener vorkommen als bei den übrigen diagnostischen Verfahren.
2. Das gewonnene Gewebe soll aus dem auf einen Krebs verdächtigen Teil der Prostata stammen.
3. Das Gewebe soll für eine histologische Untersuchung ausreichen.
4. Das Verfahren soll technisch leicht durchführbar sein und vom Patienten nicht als lästig empfunden werden.
5. Die Biopsie soll mit keinen Komplikationen einhergehen.

Im letzten Jahrzehnt wurden folgende Verfahren angewendet:

1. Perineales Verfahren
2. transrektale Verfahren
3. ischiorektale chirurgische Freilegung
4. retroperineale chirurgische Freilegung
5. transurethrale Elektroresektion

Am meisten hat sich die perineale Nadelbiopsie einge-

bürgert, die an einem größeren Krankengut zuerst von BARRINGER (1922) angewendet wurde.

Vorteile der perinealen Nadelbiopsie:

Sie gehört zu den kleineren Eingriffen, bedeutet keine besondere Belastung des Kranken, kann ambulant durchgeführt werden und nötigenfalls öfters wiederholt werden. Sie bereitet keine technischen Schwierigkeiten, bei einiger Erfahrung sind Läsionen des Bulbus urethrae und des Rektums zu vermeiden.

Nachteile:

Es gelingt nicht immer, den kleinen Prostataknoten mit der Nadel zu treffen. Seltener werden Blutungen oder Infektionen verursacht. Sehr seltene Komplikationen dabei sind Nebenhodenentzündungen.

Entscheidend für den Wert des Verfahrens ist die Übereinstimmung der Ergebnisse der perinealen Biopsie und der histologischen Untersuchung der später operativ entfernten Prostata.

In letzter Zeit wurde auch die Saugbiopsie mit der FRANZEN-Nadel nach transrektaler Punktion empfohlen, die zytologische Untersuchungen von Prostatagewebe ermöglicht. Sie kann in der Sprechstunde des praktizierenden Urologen kurzfristig ohne besondere Vorbereitung des Patienten wiederholt werden, falls die erste Punktion ohne Ergebnis war.

6. Begleiterscheinungen und Folgen:

Das Karzinom der Prostata besitzt eine Reihe von Eigenschaften, durch die es eine Sonderstellung unter den Krebsen einnimmt. Es verläuft lange Zeit symptomlos, einem großen Teil der Kranken bleibt ihr Karzinom mitunter zeitlebens unbekannt. Im allgemeinen dauert es ein bis zwei Jahre, bis allgemeine Erscheinungen auftreten, und dann kann es wiederum Jahre dauern, bis das Karzinom zum Tode führt. Dieser relativ geringe Malignitätsgrad liegt in dem langsamen Wachstum begriffen, eine Eigenschaft, die das Karzinom von allen übrigen Krebsen unterscheidet. Beschwerden treten erst dann auf, wenn es zu einer Metastasierung gekommen oder aber, wenn das Karzinom zu einem Miktionshindernis geworden ist, das dann allerdings innerhalb kürzester Zeit zu einem lebensbedrohlichen Ereignis werden kann.

Schon bei der Diagnosestellung ist das Prostatakarzinom überwiegend inoperabel im Sinne der Radikalooperation. Seine Symptome sind bereits die seiner Komplikationen; unter anderem sind es Blutungen infolge Kapseldurchbruch, Anaemie und Kachexie. Bei den meisten Prostatakarzinom-Kranken besteht eine deutliche Blutungsneigung, die durch das vermehrt ausgeschüttete fibrinolytische Enzym der Vorstehdrüse gefördert wird. Eine Haematurie kann zu einer sekundären Anaemie führen.

Der Sekundärinfekt, Urotoxie und Uraemie treten infolge Harnstauung und Ausscheidungsinsuffizienz

durch Tumorobstruktion der hinteren Harnröhre auf. Frühe Metastasen - meist osteoblastisch - sind in den meisten diagnostizierten Fällen bereits vorhanden.

Lange Zeit, im allgemeinen bis zur Metastasierung, machen die Träger eines Prostatakarzinomes einen völlig gesunden Eindruck. Ihr Allgemeinbefinden ist zunächst ungestört, der Appetit ist gut, selten treten größere Gewichtsabnahmen auf.

Die Metastasen des Prostatakrebses finden sich zu 60 % in den Knochen und Lymphdrüsen, zu 30 % in den inneren Organen: Lungen, Leber, Pleura usw. Unter den Knochen sind am häufigsten die Wirbelsäule, das Becken und die Rippen betroffen (BOEMINGHAUS).

Nicht selten machen kleine Karzinomherde in der Prostata bereits frühzeitig Metastasen mit Vorliebe in die Knochen der Nachbarschaft (Becken, Wirbelsäule, Oberschenkel) teils osteoblastischer, teils osteolytischer Art. Es kommt vor, daß die schmerzhaften Knochenmetastasen (lanzinierende Schmerzen besonders nachts, Klopfschmerz, Fehldiagnose - Rheumatismus - usw.) röntgenologisch oder durch Spontanfraktur zunächst erkannt und dann erst auf der Suche nach dem Primärherd das bislang symptomlose Prostatakarzinom gefunden wird.

IV. DIE HORMONELLE THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON STILBÖSTROL

1. Einleitung:

Die bisherige Behandlung des Prostatakarzinoms,

entweder mit radikal-chirurgischen Maßnahmen oder mit Follikelhormon bzw. sogenannten oestrogenen Stoffen, wurde für das nicht metastasierende Karzinom für ausreichend gehalten. Kam es zu einer Metastasierung, so blieb neben einer Steigerung der Oestrogenzufuhr allenfalls noch eine palliative Röntgenbestrahlung der Metastasen als lebensverlängernde oder schmerz lindern- de (Metastasen im Knochen) Maßnahme. Die Kranken gerieten mehr oder weniger früh in ein Stadium, in dem die bis dahin gut wirkende Behandlung mit Oestrogenen nicht mehr ansprechen wollte.

Die Ausschaltung der eigenen Androgenproduktion durch Entfernung der Hoden vermag im allgemeinen den fortschreitenden Verfall kaum aufzuhalten.

Zur Klärung, warum bei manchen Patienten die Hormonbehandlung wirkungslos bleibt, hat HUGGINS auf die extragonadale Produktion androgener Wirkstoffe vornehmlich durch die Nebennieren hingewiesen. In manchen dieser refraktären Fälle konnte durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse eine bessere Ansprechbarkeit erzielt werden (BOEMINGHAUS). Was die benutzten oestrogenen Stoffe anbetrifft, so sind die verschiedensten Praeparate angewandt worden, ohne daß dadurch, rein qualitativ gesehen, sinnfällige Unterschiede zutage getreten wären. Die erzielten Wirkungen sind mit sämtlichen Praeparaten absolut gleichsinnig und zwar gleichgültig, ob es sich um echte Follikelhormone oder nur sogenannte oestrogene Substanzen synthetischer Art gehandelt hatte. Lediglich die Dosierung scheint etwas unterschiedlich zu sein, Unterschiede, die jedoch von der Gynaekologie her geläufig sind. Die beste Applikationsform dürfte die sein, die die gleichmäßigsten Oestrogenspiegel ergibt.

Aus diesem Grund ist die Therapie der Wahl heute bei Frühfällen, d.h. bei kleinen Knoten und noch fehlender Metastasierung, die radikale Prostatektomie; in allen anderen Fällen ist die Hormontherapie mit der transurethralen Resektion als unterstützende Maßnahme zur Besserung des Harnabflusses angebracht.

Störungen der Herz-Kreislauf-Tätigkeit sind bei den meist im vorgerückten Lebensalter stehenden Kranken oft schon vor Behandlungsbeginn nachweisbar. Bei einer intensiven Therapie mit weiblichen Hormonen kann es zur Verschlechterung kommen. Hier besteht eine grundsätzliche Überlegung zur Differenzierung von Oestrogen und Honvan (Stilböstrogen). Da es unter der Hormonbehandlung zu einer Retention von Natrium mit Oedembildung kommen kann, soll die Kochsalzzufuhr eingeschränkt werden.

2. Wirkungsmechanismus, Anwendung und Dosierung:

Die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Oestrogen führt nur zu einer Wachstumshemmung des Primärtumors und der Knochenmetastasen; demgegenüber sind die Weichteilmetastasen wesentlich resistenter. Von Nachteil ist, daß die günstige Wirkung auf die Dauer der Behandlung beschränkt bleibt und daß störende Nebenwirkungen auftreten.

Die Wirkungsweise der Oestrogene auf den Prostatakrebs wird in einer Beeinflussung der gonadotropen Aktivität der Hypophyse gesehen, die zu einer Einschränkung der Androgenproduktion führt. Von manchen Autoren wird dieser Mechanismus für nicht sehr wahrscheinlich gehalten, weil die Oestrogene ihre Wirkung kurzfristig entfalten. Sie nehmen an, daß der rein hormonelle Ef-

fekt in erster Linie bei histologisch differenzier-tem Adenokarzinom eintritt. Die histologisch anaplastischen Karzinome sollen dagegen eher auf einen unmittelbar zytostatischen Effekt der Oestrogene reagieren.

Die Verfolgung der Gedankengänge DRUCKREY'S, daß für eine erfolgreiche Chemotherapie des Krebses die Konzentration des Zytostatikums am Wirkungsort entscheidend und maßgeblich sei, führte zur Einführung eines wasserlöslichen und intravenös injizierbaren phosphorylierten Dioxydiaethylstilbens (Honvan), das in hohen Dosen verabreicht werden kann. Nach der Injektion dieses Mittels soll es durch die saure Phosphatase der Prostata, die im karzinomatös entarteten Prostatagewebe und in den davon ausgehenden Metastasen reichlich gebildet wird, zu einer Spaltung des Stilben-Phosphorsäure-Esters am Ort der gewünschten Wirkung, nämlich im Tumorgewebe kommen; dadurch soll das Oestrogen frei werden, das wiederum als nicht wasserlösliche Substanz im Tumorgewebe liegen bleibt und eventuell gespeichert wird (DRUCKREY). In der (veresterten) Transportform soll Honvan jedoch weder zytostatisch noch oestrogen wirken; daher würde der größere Teil der Medikamente in unveränderter Transportform wieder durch die Nieren ausgeschieden (RAABE).

Kennzeichnend für die biochemische Wirksamkeit der Oestrogene und des Honvans ist der Abfall der vorher erhöhten sauren Serumphosphatase zur Norm, sowohl bei stark infiltrativ gewachsenem Primärtumor als auch bei Weichteil- und Knochenmetastasen, während bei nicht metastasierendem Karzinom die saure Phosphatase im allgemeinen im Bereich der Norm liegt.

Die Auffassungen über Wirkungsmechanismus von Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakarzinom können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Da das Prostatakarzinom-Gewebe eine höhere Phosphatase-Aktivität besitzt als andere Gewebe und da die zur Spaltung erforderliche saure Reaktion nur im Tumor besteht, ist eine Spaltung des Stilböstrol-Diphosphates in anderen Geweben nicht oder nicht nennenswert zu erwarten, so daß eine gezielte organ-spezifische Therapie des Krebses möglich ist.
2. Nach ausreichenden Dosen von Stilböstrol-Diphosphat ist eine Anreicherung von freiem Stilböstrol in der Prostata bzw. im Prostatakarzinom nachweisbar (FLOCKS, MARBERGER, SEGAL).
3. Stilböstrol wirkt als starkes Mitosegift, hat also direkte zelluläre Wirkungen (BREVER, DIRSCHERL, FRANKS, LETTRÉ).
4. Es besteht keine Parallelität zwischen der antigonadotropen und oestrogenen Wirkung des Stilböstrol-Diphosphates und seiner therapeutischen Wirkung beim Prostatakarzinom (BROCK, DRUCKREY).

Von den anderen Autoren wird dieses Wirkungsprinzip angezweifelt (DÖRNER, HOHLWEG, KNAPPE). Wie allerdings die von DRUCKREY nachgewiesene starke Anreicherung des Honvans an den Prostatakrebszellen auf andere Weise sinnvoll erklärt werden kann, ist unklar. Eine Anreicherung von Honvan in den Prostatakrebszellen findet nur statt, wenn

hohe Dosen gegeben werden, so daß die Konzentration des freigesetzten Stilböstrol die Löslichkeitsgrenze überschreitet. Neben diesem Effekt wird von vielen Autoren angenommen, daß gleichzeitig ein indirekter Effekt auf dem Wege über das endokrine System zur Geltung komme.

Bei der systematischen Prostatakarzinom-Therapie mit oestrogenen Substanzen stehen heute folgende Anwendungsformen zur Verfügung:

- a) Intravenös anwendbare Praeparate (Honvan)
- b) Parenteral (Progynon-Depot, Cyren-A-Preßlinge, Estradurin und andere)
- c) Oral (Honvan-Tabletten, Merbentul, Progynon M und andere)

Über das jeweils zu verwendende Medikament und die Höhe der Dosierung sind die Meinungen nicht einheitlich. Wegen der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit benutzt man im allgemeinen das Diaethyldioxystilben-Diphosphat (Honvan), bei Behandlungsbeginn intravenös, als Dauertherapie oral.

3. Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen sind Schwellung der Brustdrüsen, Hodenatrophie, Abnahme der Libido, gastrointestinale Unverträglichkeit (praktisch immer zu beheben durch Praeparatwechsel oder Umstellung auf parenterale Verabfolgung) und Wasserretention. Die Kontrolle des Körperge-

wichtiges, besonders bei Therapiebeginn ist deshalb unbedingt durchzuführen. Die Mehrzahl der Patienten benötigt eine kardiale Behandlung. Bei Oedem sind die diuresefördernden Praeparate besonders angebracht. Es treten selten oestrogen-bedingte Psyosen und Psychoneurosen auf. Die Nebenwirkungen von Honvan bestehen fast regelmäßig in Juckreiz in der Anus- und Prostatagegend. Unverträglichkeitserscheinungen sind selten und lassen sich durch protrahierte Infusionen in der Regel beherrschen.

4. Beurteilung des Behandlungserfolges:

Bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse spielt nach KIRCHHEIM die biologisch verschiedenartige Wertigkeit des Prostatakarzinoms eine Rolle. Für die Prognose ist das Geschwulststadium und der histologische Differenzierungsgrad von Bedeutung.

Durch die medikamentöse Therapie des Prostatakrebses wird das Tumorwachstum zwar unterdrückt, aber die Tumorzellen werden nicht ausgerottet. Deswegen besteht die Gefahr, daß bei mangelhafter Behandlungsführung oder Uneinsichtigkeit des Kranken das Tumorwachstum wieder rasant einsetzt und dann nicht beherrscht werden kann. Obwohl das Prostatakarzinom zu den medikamentös am besten zugänglichen Karzinomen überhaupt gehört, ist die heutige Behandlungsweise trotz des sicherlich wertvollen Stilböstrol-Diphosphates immer noch nicht befriedigend. Die erzielten Erfolge mit ihm sollen nicht in Abrede gestellt werden, sie beweisen sicher, daß auf diesem Weg eine Zytostase möglich ist. Auch eine beschränkte Zytolyse wäre denkbar.

Besserung des Allgemeinbefindens, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Besserung des Blutbildes (Anaemie) und des Blutsenkungswertes, Annäherung der sauren Phosphatasewerte an die Norm, falls vorher erhöht, Erweichung und Verkleinerung des Prostatatumors, Abnahme der Dysurie und Nykturie sowie Abnahme des Restharns bis zur vollständigen Entleerung der Blase sind Zeichen der günstigen Wirkung durch die Behandlung mit Oestrogenen und Honvan. Vor allem ist ein Nachlassen der Schmerzen festzustellen, in der Regel schon nach kurzer Zeit. Sie tritt meist auch dann ein, wenn eine Rückbildung des Primärtumors und seiner Metastasen nicht feststellbar ist und lediglich ein Stillstand des Wachstums erreicht wird.

Die günstige Wirkung hält unterschiedlich lange an. Nach längerer Behandlung und eindeutiger Besserung tritt nicht ganz selten plötzlich eine rasche Verschlechterung ein. Eine erneute bzw. verstärkte Hormonbehandlung bleibt dann meist ohne Wirkung. Während in diesen Fällen die Kastration manchmal neuerlich eine günstige Wirkung bringt, ist nach Abklingen des Kastrationseffektes von der Hormonbehandlung meist kein nachhaltiger Erfolg mehr zu erwarten.

10 bis 20 % der Patienten sprechen auf die Hormonbehandlung überhaupt nicht an und von den beeinflussbaren wird auch ein Teil bald refraktär (BOEMINGHAUS).

Es besteht über die zweckmäßigste Art und Dosierung bei der Hormonbehandlung noch keine Übereinstimmung. Fest steht, daß die Dauer bzw. die ununterbrochen fortgesetzte Behandlung wichtiger ist, als die Höhe der Einzeldosis. Nach Aussetzen der Hormonbehandlung

bei scheinbar geheilten Fällen folgt eigentlich stets ein "Rezidiv", das sich dann gegen die erneut aufgenommene Behandlung oft als refraktär erweist.

Die zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Effektes erforderliche, sogenannte "Erhaltungsdosis" ist individuell unterschiedlich hoch, da hohe Hormondosen beträchtliche nachteilige Allgemeinwirkungen auslösen können.

V. DIE OPERATIVE UND ZUSÄTZLICHE BEHANDLUNGSMASSNAHMEN DES PROSTATAKARZINOMS

1. Radikaloperation:

Die radikale Prostatektomie, entweder perineal wie von den amerikanischen Schulen E.BELT, FLOCKS und YOUNG durchgeführt oder retropubisch, hat in Stadium I und II eine 5-Jahres-Überlebenschance von 60 bis 70 %. 5 bis 10 % aller Prostatakarzinome können nach Meinung dieser Operateure der radikalen Prostatektomie zugeführt werden, falls die indikations-kritischen Gesichtspunkte korrelieren. Diese sind:

- a) Alter unter 70 Jahre
- b) Beschränkung des Karzinoms auf die Drüse selbst
- c) Saure Prostata- und Serum-Phosphatase normal
- d) Keine Nah- oder Fernmetastasen nachweisbar

Das Alter zur Zeit der Operation und die Tumorausdehnung beeinflussen die Überlebensraten eindeutig (BELT und SCHRÖDER).

Wenn auch die Mortalität (KLOSTERHALFEN) zwischen 3 % und 6 % liegt, so muß die Möglichkeit der übrigen Komplikationen wie der postoperativen Dauerinkontinenz (20 bis 30 %), der Rekto-urethralfistel und der Strikturneigung mit der primären Indikation in Beziehung gesetzt werden.

Die letzten Arbeiten von FLOCKS schränken die kritische Indikation zur radikalen Prostatektomie insofern ein, als er im Stadium Null bereits 7 bis 10 % Lymphknoten- und perivaskuläre Metastasen fand, in Stadium I und II in 45 % Lymphknoten- und vaskuläre Metastasen aufdeckte.

BOEMINGHAUS und andere vertraten die Meinung, daß eine definitive Heilung des Prostatakrebses nur durch operative Ausrottung des Organs möglich ist, aber auch das nur im Frühstadium des Leidens. Die radikale Prostatektomie ist dabei eine gezielte Behandlungsmaßnahme.

Die Frühdiagnose wird selten gestellt, da der praktische Arzt im allgemeinen erst dann rektal untersucht, wenn typische Symptome auf eine Erkrankung der Prostata hinweisen. Wenn bei einer Routineuntersuchung eine symptomlose, verdächtige Knotenbildung festgestellt wird, kann die Radikaloperation noch möglich sein.

Heute herrscht die Meinung, daß Prostatakarzine im Stadium I bzw. II mit Prostatektomie (radikal) und im Stadium III bzw. IV konservativ behandelt werden.

Bei der Beurteilung der Operabilität des Prostatakarzinoms darf die Röntgenuntersuchung des Skelettsystems (Becken und Wirbelsäule) nicht unterbleiben. Verwechslungen von Karzinom-Metastasen und PAGET'scher Knochenerkrankung sind möglich. Daneben sind auch die Lungen auf Metastasen hin zu kontrollieren. Lebermetastasen entziehen sich meist dem Nachweis.

Normale Werte bei der Bestimmung der sauren Phosphatase schließen Metastasen nicht aus, erhöhte Werte weisen auf deren Vorhandensein. In dem Stadium, in dem die Operation Heilungschancen bietet, hat der Kranke meist keinerlei oder nur wenig Beschwerden und kommt daher nicht zum Arzt. Bei den Patienten im fortgeschrittenen Alter ist angesichts der Lebenserwartung einerseits und der schmerzplindernden Wirkung mit den oestrogenen Substanzen andererseits die radikale Prostatektomie nicht angebracht.

2. Prostatektomie:

Sie ist meist unter Annahme eines Adenoms durchgeführt worden, wobei histologisch ein Karzinom des sogenannten prostatistischen Alters-Adenoms oder ein Karzinom der eigentlichen Prostata bei gleichzeitigem Adenom als Zufallsbefund vorliegt.

3. Elektroresektion:

Die Elektroresektion ist keine kausale, sondern eine palliative Behandlungsmethode. Sofern der Prostatakrebs zu Miktionsstörungen geführt hat (Restharn), ist eine transurethrale Elektroresektion angezeigt. Diese Methode hat sich hier als recht erfolgreich erwiesen. Sie beseitigt die urotoxischen Komponente des Leidens und hat daher auch angesichts der Erfolge der hormonalen Behandlung des Prostatakrebses dort nicht an Bedeutung verloren, wo die Harnentleerung erheblich gestört ist. Befürchtungen, daß die Anwendung der Resektionsschlinge eine Aussaat der Krebszellen provozieren könnte, haben sich als nicht stichhaltig erwiesen.

4. Orchidektomie:

Die erste Maßnahme mit dem Ziel, das Wachstum des Prostatakrebses durch Ausschaltung der Androgenwirkung zu beeinflussen, war die Orchidektomie oder die Röntgenbestrahlung der Hoden.

Die Beeinflußbarkeit von Geschwülsten durch Kastration hat die Forscher bereits am Ende des vergangenen Jahrhunderts beschäftigt. BEATSON und WHITE haben beim Prostatakrebs die Kastration durchgeführt. Die ersten Ergebnisse waren jedoch nicht überzeugend. Abgesehen von einer zwar raschen aber nur vorübergehenden klinischen Besserung blieb der Eingriff wirkungslos. Die Einführung der Kastration in der Behandlung des Prostatakrebses ist mit dem Namen HUGGINS und Mitarbeitern verknüpft. HUGGINS hat

auch die theoretische Begründung des Eingriffes ausgearbeitet und seine theoretischen Erwägungen sind in den folgenden Jahren von zahlreichen Arbeiten bestätigt worden.

Wie bekannt, tritt die klinische Wirkung nach Ausschaltung der Hodenhormone bei dem größeren Teil der Fälle rasch ein. Besonders eindrucksvoll und oft verringern sich die Metastasenschmerzen. Das Allgemeinbefinden wird bei der Mehrzahl der Kranken besser; auch der Appetit und das Körpergewicht nehmen zu. Innerhalb weniger Wochen verändert sich auch der Palpationsbefund der Prostatageschwulst; der Umfang der Geschwulst wird kleiner. Auf die Metastasen ist die Orchidektomie weniger wirksam. Die Wirkung der Kastration hält nur kürzere Zeit an, wofür die Ursache in der erhöhten Erzeugung der außergonadalen Androgene adrenalen Ursprungs liegt.

Die bekannten Nachteile der Orchidektomie stimmen im wesentlichen mit denjenigen der Oestrogene überein: die Libido und die Potenz nehmen ab und es können Feminisation, Neigung zu Oedemen, Schwächegefühl usw. auftreten.

Die Indikationsstellung zur Orchidektomie und besonders der Zeitpunkt des Eingriffes waren jahrelang umstritten. Von einzelnen wurde die möglichst frühzeitige Durchführung des Eingriffes empfohlen (IRYNTSCHAK und andere), während andere die Orchidektomie nur bei Versagen oder als Unterstützung der Hormon-Therapie empfohlen haben, da hierdurch dann immer noch eine Besserung zu erwarten sei.

5. Zytostatika:

Die Antimetaboliten beeinflussen allgemein die Synthese der für den Tumorstoffwechsel wichtigen Nukleinsäuren. Bei ihnen steht nicht die Abtötung der Krebszelle, sondern die Beeinflussung ihres Stoffwechsels im Vordergrund. Die Honvanbehandlung mit anderen Zytostatika ist unbefriedigend.

6. Strahlen-Therapie:

Die Radiotherapie (BAGSHA^W) gibt gerade bei gut differenzierten Adenocarcinomen und vorliegender Radiosensibilität 5-Jahres-Überlebenszeiten von über 58 %. Fernmetastasen sind eine Kontraindikation.

Bei Vorliegen generalisierter Schmerzen und Knochenmetastasen ist nach STORAASLI die Gabe von radioaktivem Phosphor 32 unter gleichzeitiger Leukozyten- und Thrombozytenkontrolle angezeigt.

Die interstitielle Bestrahlung des nicht operablen oder inkomplett operierten Prostatakarcinoms mit radioaktivem Gold (Au 198) ergab nach FLOCKS hervorragende Resultate und eine geringe Rezidivquote.

Die Bestrahlung der Metastasen ist nur palliativ, d.h. schmerzlindernd und lokal bei Solitärmetastasen, da aber oft mit gutem Erfolg wirksam.

Die Hypophyse wird durch Implantation von radioaktivem Gold (Au 198) in fester Form, meist als Stäbchen, direkt bestrahlt und unter Umständen zerstört, wodurch manchmal bei ausgebreiteten, hormonell gesteuerten Krebserkrankungen (Prostatakrebs, Mammakrebs) das Tumor-

wachstum gehemmt werden kann. Korpuskularstrahlen wurden vereinzelt für die Bestrahlung der Hypophyse angewandt. Erwünscht ist hier besonders das klein zu haltende, scharf begrenzte Strahlenbündel (SCHLUNGBAUM).

Einige Autoren berichten bei der Röntgenbestrahlung der Hypophyse über sehr unsichere therapeutische Ergebnisse: Bei einem Teil der Fälle ist zwar eine Besserung zu beobachten, die derjenigen nach der Anwendung von Isotopen ähnlich ist; oft bleibt aber die Funktion der Hypophyse selbst nach hohen Strahlendosen unverändert, und eine Besserung tritt nicht ein.

7. Adrenalektomie - Hypophysektomie - Cortisonbehandlung:

Die Entfernung der Nebennieren, der Hypophyse und die Cortisonbehandlung verfolgen das gleiche Ziel: die Ausschaltung der Nebennierenrinden-Androgene. Die Ergebnisse der beiderseitigen Adrenalektomie sind zwar verhältnismäßig günstig (Schmerzfreiheit, Größen- und Konsistenzverminderung der Prostata, Abheilung der Knochenmetastasen), haben ihr jedoch keine allgemeine Anerkennung verschaffen können. Die Gründe liegen einmal in einer operativen Belastung der Patienten, in der nach der Operation unumgänglichen Dauersubstitution mit Cortison, und schließlich sind die meisten Patienten auffallend plötzlich verstorben, ein Umstand, der vor allem auf ein Versagen der Substitutionsmaßnahmen hinweist.

Die Hypophysektomie kann ebenfalls nicht als Routine-methode angesprochen werden. Die Voraussetzun-

gen der Hypophysektomie gegenüber denjenigen der Adrenalektomie sind insofern besser, als sich die Wirkung der ersteren auf das gesamte funktionstüchtige Nebennierenrindengewebe erstreckt, also auch die ektopischen Zellverbände mit einschließt.

Während die beiderseitige Adrenalektomie im Großen und Ganzen gesehen ein unbefriedigender Eingriff bleibt, nutzen amerikanische Forscher den Umstand aus, daß hohe und langdauernde Cortisonzufuhr zur Atrophie der Nebennierenrinde und damit auch zum Ausfall der Androgenproduktion führt. Die übereinstimmende Meinung mancher Verfasser geht dahin, daß die Cortisonzufuhr auch beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine deutliche klinische Besserung des objektiven oder subjektiven Befundes bewirkt. Die Ergebnisse der Cortisonbehandlung sind, soweit sie sich heute überblicken lassen, ohne weiteres mit denjenigen der Adrenalektomie vergleichbar. Beeindruckend ist die Hebung des Allgemeinbefindens und als Ausdruck der Nebennierenrindenblockade das Absinken der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Bei Knochenmetastasen ist die Cortisonbehandlung wegen der Gefahr der zusätzlichen Osteoporose kontraindiziert. Im übrigen gelten grundsätzlich die gleichen Vorsichtsmaßregeln wie für alle Corticosteroide.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Materialgewinnung:

Es wird über die Erfahrung bei der Behandlung des Prostatakarzinoms an Hand von 300 eigenen Fällen

aus der urologischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses Koblenz berichtet. Ursprünglich handelte es sich um 303, die im Zeitraum von 1951 bis 1966 in der Prostatakarzinomkartei erfaßt wurden; drei Fälle haben wir wegen zu spärlichen Angaben von der Auswertung ausgeschlossen, so daß ein Material von 300 auswertbaren Fällen verbleibt.

224 wurden brieflich befragt, 136 antworteten, 76 sind noch laufend in ambulanter Behandlung zur Zeit der Erfassung, 88 waren länger (d.h. über ein halbes Jahr) nicht mehr in Kontrolle, antworteten nicht und wurden von uns aufgrund der früheren Behandlungsunterlagen mit beurteilt.

2. Statistische Methodik:

Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt. Zur Veranschaulichung der Krankheitsverläufe haben wir BECKER-Diagramme angefertigt. Ein solches BECKER-Diagramm ist ein rechtwinkliges Dreieck. Auf der horizontalen Kathete ist die Kalenderzeit aufgetragen. Die Parallelen zur Hypotenuse kennzeichnen die Beobachtungszeiten; jeder Fall wird entsprechend seines kalendermäßigen Eintritts in die Beobachtung auf die Hypotenuse senkrecht über dem Eintrittsdatum eingetragen. Der weitere Verlauf wird durch eine horizontale Linie markiert. Es ist dadurch möglich, den Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten sichtbar zu machen.

Die Berechnung der in Tabelle 1 angegebenen Daten erfolgte nach der Methode von CUTLER und EDERER.

Zur Berichtigung der Absterberate im Gesamtmaterial wurde Tabelle 1 aufgestellt. Die Bedeutung der Spalten dieser Tabelle soll im folgenden erläutert werden:

1. Intervall nach Beginn der Behandlung:

In Tabelle 1 bedeutet z.B. 0 - 1, von Beginn der Behandlung bis einschließlich des 12. Monats.

2. Lebend zu Beginn des Intervalls:

Zahl der Patienten, die zu Beginn jedes Nachbeobachtungsintervalls leben. Ausgangspunkt der Nachbeobachtung ist der Termin der Diagnosestellung, der praktisch mit dem Termin des Behandlungstermins zusammenfällt. Man sieht zum Beispiel in Tabelle 1 zu Beginn des ersten Intervalls 300 Fälle (also die Gesamtzahl aller Patienten der Reihe) als lebend angeführt.

3. Gestorben im Intervall:

Zahl der während der Zeiteinheit Gestorbenen. Dabei werden alle Gestorbenen, auch die sicher nicht am Prostatakarzinom gestorben sind, gezählt.

4. Ausgeschieden im Intervall:

In dieser Spalte werden sowohl die Fälle, die mit unbekannten Verbleib ausgeschieden (no answer cases) als auch diejenigen, die wegen späteren Eintritts in die Untersuchungsreihe gewissermaßen vorzeitig aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (withdrawals) geführt.

5. Korrigierter Anfangsstand:

Der Korrektur liegt die Annahme zugrunde, daß die in (4) erläuterten, ausgeschiedenen Fälle , bis

zum Zeitpunkt ihres Ausscheidens dieselbe Sterbewahrscheinlichkeit haben wie alle übrigen. Im Intervall, in dem sie ausscheiden, tragen sie im Durchschnitt noch für etwa eine halbe Intervalllänge die Informationen bei, daß sie bis dahin nicht gestorben sind. Da sie aber nicht wie alle übrigen für die Gesamtperiode Information über Leben bzw. Tod beisteuern, wird von der Gesamtzahl der zu Beginn des Intervalls Lebenden die halbe Zahl der Ausgeschiedenen abgezogen.

6. Sterbewahrscheinlichkeit im Intervall:

Quotient aus den während der Zeiteinheit Gestorbenen und dem korrigierten Anfangsstand. Sterbewahrscheinlichkeit für das betreffende Intervall.

7. Überlebenswahrscheinlichkeit im Intervall:

Komplement der Sterbewahrscheinlichkeit zu 1., d. h. die Überlebenswahrscheinlichkeit für das betreffende Intervall.

8. Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit vom Beginn (100 %) der Studie bis zum Ende des jeweiligen Intervalls gerechnet:

Setzt man die Zahl der zu Beginn der Untersuchungsreihe Lebender gleich 1 (bzw. 100), dann ist die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit, zum Beispiel des 5. Beobachtungsintervalls, gleich der Wahrscheinlichkeit bis zum Ende dieses Intervalls am Leben zu sein. Da in unserem Fall ein Intervall eine Länge von einem Jahr hat, ist der 5-Intervall-

len-Wert gleich der sogenannten 5-Jahres-Heilungsquote (bei Verschiebung des Kommas um zwei Stellen nach rechts). In Tabelle 1, Spalte 8: 0,48 oder 48 %.

3. Ergebnisse:

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf 300 Kranke mit Prostatakarzinom. Es handelt sich um eindeutige Krankheitsfälle:

Im Stadium I	25
Im Stadium II	19
Im Stadium III	189
Im Stadium IV	67
Summe:	300

Das Lebensalter unserer Kranken lag zwischen 44 und 89 Jahren, durchschnittlich 69 Jahren. Die ersten klinischen Beschwerden reichten Wochen bis Jahre zurück. Der Ernährungs- und Kräftezustand unserer Kranken war bei Beginn der Behandlung bei 16 % stark reduziert bzw. schlecht bis sehr schlecht, sonst gut bis ausreichend.

Die Diagnose war bei 78 Fällen (26,0 %) histologisch durch Elektroresektion bzw. Prostatektomie gesichert worden.

In den übrigen Fällen (222) konnte im Hinblick auf den Palpationsbefund, der Erhöhung der Serumphosphatasen und dem röntgenologischen Nachweis von Knochenmetastasen auf die histologische Sicherung verzichtet werden.

Bei uns fielen im Exprimat immer wieder besonders eindrucksvoll zahlreich erscheinende, große blasige Epithelien auf . Wenn sie festzustellen waren , konnten wir später oft die Karzinom-Diagnose bestätigen finden .

Der Restharn betrug bis 2000 ccm, durchschnittlich 183,3 ccm . Die Größe der Prostata schwankte zwischen der einer Pflaume und der eines mittleren Apfels . Als Zeichen einer Nieren-Parenchymschädigung bzw. einer Begleitzystitis wurde in einigen Fällen ein pathologischer Urinbefund mit massiven Eiweißausscheidungen, Leukozyten und Erythrozyten im Sediment festgestellt (110 Fälle = 36,6 %) .

Teils mehr oder weniger ausgedehnte röntgenologisch gesicherte Knochenmetastasen bestanden bei 29 der insgesamt 300 Behandelten, und zwar meist im Bereich des Beckens, der Wirbelsäule und des Femurs .

Die kürzeste Behandlungsdauer lag unter einem Jahr, die längste ca. 15 Jahre . Gerade diese über längeren Zeitraum behandelten Kranken erlaubten uns, ein Urteil über den Wert dieser Hormonbehandlung abzugeben . Soweit Nachuntersuchungen infolge äußerer Umstände nicht möglich waren, wurde an Hand ausführlicher Fragebogen der weitere Krankheitsverlauf verfolgt .

Unsere in den letzten 15 Jahren untersuchten und behandelten Prostatakrebsskranke sind sämtlich mit oestrogenen Substanzen behandelt worden. Die meisten von ihnen haben keine Metastasen, eine normale saure Serum-Phosphatase und konnten ohne Kontrolle der Phosphatasewerte ausreichend behandelt werden. Wenn trotzdem bei vielen dieser Patienten eine oder mehrere Serien Honvan gegeben wurde, so geschah dies, um eine eventuelle latente anwachsende Resistenz gegen die Oestrogene nicht aufkommen zu lassen. Wir machten die Erfahrung, daß bei solchen oestrogen-resistenten Fällen, auch wenn im weiteren Verlauf oder zu Beginn unserer Behandlung röntgenologisch Metastasen nachweisbar waren, nach ein oder zwei Serien Honvan oder einer Honvan-Sättigungskur mit 10 000 mg Honvan weiterhin ausreichend andere Oestrogene als Dauertherapie gegeben werden konnten.

Die Behandlung unserer Krebskranken wird im allgemeinen wie folgt durchgeführt: mit dem Stellen der Diagnose nach dem klinischen Bild oder nach der histologischen Untersuchung wird möglichst vor Verabfolgen eines Oestrogens oder von Stilböstrol-Diphosphat die saure und alkalische Phosphatase bestimmt. Gleichzeitig: Implantation von 100 mg Oestrogen (Cyren A) und eine Serie von täglich 10 ccm Honvan i.v., 5 Tage lang. Die weitere Behandlung ist von den übrigen Symptomen und vom Verlauf abhängig.

Bei mechanischen Störungen in der Blasengegend folgt,

wenn durch Oestrogene und Honvan nicht rasch eine Besserung eintritt, oder wenn erhebliche Restharmengen oder Harnverhaltung bestehen, nach Vasektomie und vorübergehender Dauerkatheterbehandlung die Elektroresektion der Prostata. Sodann regelmäßige Kontrollen im Abstand von vier bis sechs Wochen bei erhöhten Werten mit Phosphatasebestimmungen und je nach Verlauf und Befund Implantationen von 50, 75 oder 100 mg Oestrogen und eine zweite, dritte usw. Serie Honvan, die unter Umständen auch auf 5 ccm i.v. und eine Dauer von fünf Tagen reduziert wird. Indessen muß man wohl hier mehr noch als sonst in der Medizin individualisieren. Die obige Behandlung erstreckt sich deshalb nur auf die glatten Verläufe, d.h. Fälle ohne Erhöhung der sauren Phosphatase, mit guter Verträglichkeit des Honvans und bei leidlich gutem Allgemein- und Kräftezustand.

Selbstverständlich muß nebenher der fast nie fehlende und meist schubweise wiederkehrende Infekt behandelt werden, sowohl in der Prostata als auch im Harntrakt. Im wesentlichen haben wir uns bemüht, durch Implantationen von Oestrogenen, eine gleichmäßige Depotwirkung über vier bis sechs Wochen zu erzielen und das Honvan nur bei wichtigen "Brennpunkten" einzusetzen, etwa vergleichbar der Verabfolgung von Streptomycin bei der Urogenitaltuberkulose. Solche wichtigen Brennpunkte dürften beim Prostatakarzinom sein: die massive Einleitung der Behandlung, die prae- und postoperative Behandlung zur Elektroresektion, die Behandlung bei erhöhter saurer Phosphatase, also bei Metastasen, und die Behandlung bei eingetretener oder zu befürchtender Resistenz gegen Oestrogene.

Von unseren beobachteten 300 Prostatakarzinomen waren bei Beginn der Behandlung 271 nicht metastasierende Tumoren. Davon konnten durch Oestrogene und Honvan 237 beherrscht werden, d.h. es konnte neben einer Verkleinerung des Primärtumors eine Metastasierung bisher verhindert werden. Von diesen 237 beherrschbaren Karzinomen sind inzwischen 85 an interkurrenten Erkrankungen gestorben. Von den 29 bereits bei Beginn der Behandlung metastasierenden Tumoren sind 18 beherrscht worden, davon sind drei Kranke an interkurrenten Erkrankungen gestorben.

Von allen mittels Oestrogenbehandlung nicht beherrschbaren Karzinomformen ist grundsätzlich zu sagen, daß sie mit einer an sich ausreichenden Oestrogenbehandlung versorgt wurden, daß aber mit einer zusätzlichen Verabfolgung auch mehrerer Serien Honvan mit 2,5 g in fünf Tagen bzw. 5 g in 10 Tagen kein ausreichendes Ansprechen zu erzielen war. Gerade bei solchen weit fortgeschrittenen, metastasierenden Karzinomen war verschiedentlich eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens nach Honvan-Behandlung zu verzeichnen. Diese kann selbstverständlich in einem Teil der Fälle durch einen massiven Tumorzerfall mit Freiwerden von toxisch wirkenden Eiweißabbauprodukten bedingt sein. Es ist aber vielfach den alten, meist ohnehin stark geschwächten Patienten kaum zumutbar, eine solche Verschlechterung, die bis zu einer Woche und länger anhalten kann und mit Appetitlosigkeit, Unlust, Schwächegefühl, depressiven Verstimmung und toxischen Erscheinungen einhergeht, auf sich zu nehmen. Bei solchen Patienten gaben wir anstatt der sonst üblichen Serie von 5 oder 10 Ampullen in 5 Tagen (1,25 oder 2,5 g Honvan) lieber alle 14 Tage eine Ampulle

Honvan, eventuell auch nur alle sechs Wochen zu der jeweils fällig werdenden Implantation.

Im übrigen ist das Stilböstrol-Diphosphat bei primären Karzinomen und bei nicht sehr weit fortgeschrittener Metastasebildung recht gut verträglich. Das meist auftretende brennende Jucken in der Anal- und Genitalregion wird, da es nur kurze Minuten dauert, mit in Kauf genommen.

Eine Abschwächung des auftretenden Juckreizes kann man gelegentlich nach vorheriger Gabe eines Antihistaminpräparates sehen. Wir verwendeten Systral, es ist jedoch möglich, daß diese Wirkung nur auf der sedativen Komponente des Mittels beruht.

Sonst streben wir jetzt die "Honvan-Sättigungskur" mit 10 000 mg in zwei Wochen an.

Man soll einen derartigen "Stoß" nur bei kräftigen Patienten in einigermaßen gutem Allgemein- und Kräftezustand versuchen; das sind im wesentlichen Patienten mit einem nicht metastasierenden Tumor, bei denen nach unserer Erfahrung die kombinierte Oestrogen- und Honvan-Therapie ausreicht.

17 Kranke sind noch innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Behandlung an einem Prostatakarzinom verstorben. Diese Todesfälle beweisen, daß hier die Behandlung zu spät eingesetzt hat und sich infolge des bereits sehr fortgeschrittenen Leidens nicht mehr auswirken konnte.

Es handelt sich also bei diesen Todesfällen um

Kranke, die ohne Zweifel auch mit den bisher üblichen Behandlungsmethoden nicht zu retten gewesen wären.

Immerhin sei vermerkt, daß die meisten dieser Verstorbenen die Hormonkur nicht regelmäßig durchgeführt hatten, bei einigen die Behandlung sicherlich zu spät einsetzte und so den schicksalsmäßigen Ablauf nicht mehr aufzuhalten vermochte.

Über das Verhalten des Restharns können unsere Zahlen keinen eindeutigen Aufschluß geben, nachdem bei einem Teil dieser Kranken der weitere Krankheitsverlauf nur an Hand von Fragebogen verfolgt werden konnte, bei einem anderen Teil zusätzlich operative Behandlung erfolgte. Lediglich bei 160 konnte der Resturin regelmäßig bestimmt werden. Er sank innerhalb von einigen Monaten durchschnittlich von 183,3 auf 38,3 ccm ohne besondere lokale Maßnahmen (mit transurethraler Resektion von 379,8 auf 45,5ccm).

Die dysurischen Beschwerden besserten sich bei 91 Patienten. Bei 162 von den 300 Fällen schwanden diese Beschwerden sogar gänzlich. Allerdings war ein Teil unserer Kranken zusätzlich operiert worden. Die Zahlen sind Seite 41 angegeben.

Eine Änderung des Lokalbefundes des Prostatakarzinoms trat bei unseren Fällen meist überzeugend zutage. 184 Mal ließ sich eine deutliche Verkleinerung des Tumors feststellen; bei 126 dieser Kranken wurde ein Weichwerden des Tumors, insbesondere der Knoten beobachtet, 14 Mal sogar ein völliges Schwin-

den der anfänglich harten, höckerigen Beschaffenheit. In acht Fällen schwand unter der Hormonbehandlung die ursprünglich ziemlich ausgedehnte periprostatische Infiltration, die zunächst eine genaue Abgrenzung der Prostata nicht zuließ. Es kann sich hier auch um das Abklingen sekundärer entzündlicher Erscheinungen gehandelt haben bzw. um das Schwinden eines Kongestionszustandes. Immerhin ist auffällig, daß lediglich diese 184 Kranken mit einer Verkleinerung des Prostatatumors regelmäßig mit oestrogenen Substanzen behandelt worden waren. Es erscheint daher durchaus möglich, daß bei entsprechenden Dosierungen und regelmäßig durchgeführter Behandlung häufiger eine Verkleinerung des Tumors beobachtet werden kann.

Viele Kranke klagten über "rheumatische Schmerzen", einige davon über ischiasähnliche Beschwerden. Die anfänglich oft unerträglichen Schmerzen, die vielfach den Gebrauch von Stilböstrol erforderten, ließen oft schon nach wenigen Injektionen nach. Nur bei einigen Kranken konnten diese Schmerzen nicht nennenswert beeinflußt werden. 163 Kranke wurden unter der Behandlung mit oestrogenen Substanzen sogar völlig schmerzfrei.

Eine Besserung des körperlichen Befindens, der Leistungsfähigkeit, bezüglich des Nachlassens der dysurischen und rheumatischen Beschwerden usw., konnte bei fast allen Kranken erreicht werden, jedenfalls vorübergehend, abgesehen von einigen Kranken.

Bei letzteren handelte es sich allerdings von Anfang an um ein extrem fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. 163 Kranke waren völlig beschwerdefrei für längere Zeit. Als unangenehme Nebenwirkung, allerdings belangloser Art, wurden von einigen Kranken lediglich Beschwerden im Bereich der Brustdrüsen angegeben. Bei unseren 300 Fällen haben wir kein Mammakarzinom gesehen. Störungen der Libido usw. wurden von 43 Kranken ausdrücklich angegeben.

Bei einigen Kranken war wegen der bestehenden Harnpassagestörung teils vor, teils während der Hormonbehandlung ein zusätzlicher Eingriff ausgeführt worden, und zwar 53 Mal eine endourethrale Elektroresektion, 15 Mal eine suprapubische Prostatektomie. Ein Teil der Kranken (83) war kürzere oder längere Zeit mit Dauerkatheter behandelt worden. Bei 50 Kranken wurde zur Vermeidung einer Epididymitis die doppelseitige Vaso-Resektion vorgenommen.

Bei den 15 Patienten, die prostatektomiert wurden, war zunächst ein Prostata-Adenom diagnostiziert worden. Erst die histologische Untersuchung ergab neben adenomatösem Gewebe auch maligne Bezirke, weshalb gleich im Anschluß an die Operation mit einer intensiven Honvan-Behandlung begonnen wurde.

Von den insgesamt 300 behandelten Kranken mit Prostatakarzinom sind 141 nur mit Cyren A, 123 mit Honvan und Cyren A, 36 mit Progynon, Honvan und Cyren A und drei mit Röntgenbestrahlung von Metastasen behandelt worden.

30 Kranke wurden zusätzlich mit Orchidektomie behandelt; davon bestanden bei 8 ausgedehnte röntgenologisch gesicherte Knochenmetastasen. Vier Kranke fühlen sich heute leidlich wohl, jedenfalls sehr gebessert und haben nur noch mäßige Kreuz- bzw. Beinschmerzen. Acht sind an interkurrenten Erkrankungen und elf am Prostatakarzinom gestorben. Bei sieben Kranken seien die anfänglich heftigen Kreuz- und Knochenschmerzen fast völlig geschwunden und sie befinden sich in einem guten Ernährungs- und Kräftezustand.

Mir haben bei unseren Fällen durch eine entsprechende Dosierung und eine regelmäßige Behandlung mit Cyren A, Honvan und Progynon günstige Effekte und eine Heildauer von ein bis 15 Jahren erreicht. Das Versagen der Hormonbehandlung bei Rezidivierung bzw. nach längeren Behandlungspausen wurde bei 48 Kranken (16 %) beobachtet. Die anfänglich gute Heilwirkung wurde später bei erneuten Hormongaben völlig vermißt.

Fälle mit über fünfjähriger Symptombefreiheit wurden bislang bei 59 Kranken (19,6 %) gesehen. Gestorben sind 47 Kranke am Prostatakarzinom, davon 17 innerhalb des ersten Jahres, acht im zweiten Jahr, sechs im dritten Jahr, fünf im vierten Jahr, vier im fünften Jahr, einer im sechsten Jahr, zwei im siebten Jahr, drei im achten Jahr und einer im zehnten Jahr.

Für die Beurteilung des Heilerfolges bzw. der klinischen Besserung wurden folgende Gesichtspunkte berücksichtigt:

Das Verhalten der dysurischen Beschwerden, soweit möglich, die Restharnkontrolle, die Kontrolle des

Lokalbefundes und der Knochenmetastasen; ferner die Angaben über das Verhalten der Knochenschmerzen, das körperliche Wohlbefinden und die körperliche Leistungsfähigkeit usw. Schließlich wurde auf etwaige Nebenerscheinungen geachtet.

Nach der Art der Behandlung kann man unsere 300 Prostatakarzinom-Patienten in vier Gruppen einteilen:

1. Gruppe: ausschließlich mit oestrogenen Substanzen behandelte Patienten:
 - a) Cyren-A-Implantation
 - b) Cyren-A-Implantation mit Honvan
 - c) Cyren-A-Implantation mit Honvan und Progynon
2. Gruppe: Hormon-resistente Fälle, bei denen Honvan bzw. Honvan und Orchidektomie angewendet wurden.
3. Gruppe: Patienten, die zusätzlich palliativ

mit Elektroresektion behandelt worden sind.

4. Gruppe: Subkapsuläre operative Entfernung der Prostata.

Man kann drei Gruppen von Prostatakarzinomkranken unterscheiden, nämlich:

1. Gruppe: 23,7 % mit kleinem oder ungenügendem Nutzen von der endokrinen Behandlung,
2. Gruppe: 15,3 % mit einer ausgesprochenen, aber nur einige Monate anhaltende Besserung,
3. Gruppe: 61,0 % mit einer ausgesprochenen längeren Remission.

Als Zeichen günstiger Beeinflussung durch Oestrogene wurden gewertet:

Gewichtszunahme und Besserung des Allgemeinbefindens	163 Fälle = 54,3 %
Nachweisbare Verkleinerung der Prostata	184 Fälle = 61,3 %
Sowohl Gewichtszunahme und Besserung d. Allgemeinbefindens als auch nachweisbare Verkleinerung d. Prostata	107 Fälle = 35,6 %

Die mit Honvan behandelten Patienten wiesen höhere Lebenszeiten auf als die, bei denen eine andere

Therapie erfolgte. Nimmt man den Anteil der 5-Jahres-Überlebenden als Kriterium des Behandlungserfolges, so erhält man die unten angeführte Tabelle; dabei sind die Patienten (85 Fälle), die an anderen Leiden gestorben sind, nicht berücksichtigt. Es bleiben 215 Fälle = 100 %.

<u>Behandlungsart</u>	<u>Fallzahl</u>	<u>Überlebenszeit</u>	
		unter 5 Jahren	über 5 Jahren
ohne Honvan	99	7,4 %	38,6 %
mit Honvan und kombiniert	116	9,7 %	44,0 %
Summe:	215		

Auswahl der Fälle: 173 = 100 %

<u>Behandlungsart</u>	<u>Fallzahl</u>	<u>Überlebenszeit</u>	
		unter 5 Jahren	über 5 Jahren
mit oestrogenen Substanzen und Orchidektomie	13	2,3 %	5,2 %
nur mit oestro- genen Substanzen	160	13,2 %	79,1 %
Summe:	173		

Die mit oestrogenen Substanzen und Orchidektomie behandelten Patienten (13 Fälle) wiesen keine höheren Lebenszeiten auf als die (160 Fälle), bei denen ausschließlich die Therapie mit oestrogenen Substanzen erfolgte. Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß die Orchidektomie meistens bei den therapie-resistenten und fortgeschrittenen Fällen durchgeführt wurde.

Zur Kenntnis der Zahlenverhältnisse über die bisher behandelten Fälle mögen folgende Tabellen und BECKER-Diagramme dienen:

Status (tot bzw. lebend) zum Zeitpunkt der letzten Information:

gestorben, kein Obduktionsbericht vorhanden:

- | | |
|----|---|
| 24 | in der Klinik oder in anderen Krankenhäusern
am Prostatakarzinom gestorben |
| 37 | in der Klinik oder in anderen Krankenhäusern
an anderen Ursachen gestorben:
davon: 29 an Herzleiden
3 an Apoplexia cerebri
2 an Leberzirrhose
2 an Pneumonie
1 an Embolie nach Magenoperation |
| 23 | nicht in der Klinik oder in anderen Kranken-
häusern am Prostatakarzinom gestorben |
| 29 | nicht in der Klinik oder in anderen Kranken-
häusern an anderen Ursachen gestorben:
davon: 21 an Herzleiden
6 an Apoplexia cerebri
1 an Lungenembolie
1 Unfall |
| 19 | gestorben, Ursache völlig unbekannt |

n i c h t gestorben zum Zeitpunkt der letzten
Information:

- 76 nicht gestorben, bis zuletzt in klinischer Kontrolle. Letzte Information gleich Datum der letzten Untersuchung.
Neue Untersuchung nicht überfällig.
- 49 nicht gestorben, aus klinischer Kontrolle ausgeschieden; keine neuen Informationen vorhanden. Letzte Information gleich Datum der letzten Untersuchung.
Neue Untersuchung überfällig.
Grund des Wegbleibens noch nicht ermittelt.
- 43 nicht gestorben, aus klinischer Kontrolle ausgeschieden; neue Informationen vorhanden. Letzte Information ist die Auskunft über Verbleib der nicht mehr zur Untersuchung erschienenen Patienten.

Tabelle 1

Inter- vall n. Beginn d. Be- handlg.	Lebend zu Be- ginn d. Inter- valls	Gestorben im Intervall an: Pro- sta- ta-Ca. Leiden	Ausge- schie- den im Inter- vall	Korri- gier- ter An- fangs- stand	Sterbe- wahr- schein- lichk. i. In- tervall	Überle- benswahr- scheinl. im Inter- vall	Überle- bensra- te
1	2	3	4	5	6	7	8
0 bis 1	300	17	36	282	0,12	0,88	0,88
1 " 2	231	8	21	208,5	0,14	0,86	0,76
2 " 3	157	6	16	147	0,15	0,85	0,65
3 " 4	115	5	14	108	0,12	0,88	0,57
4 " 5	88	4	8	84	0,14	0,86	0,49
5 " 6	68	1	2	67	0,11	0,90	0,44
6 " 7	59	2	2	58	0,04	0,97	0,42
7 " 8	55	3	4	52,5	0,13	0,87	0,37
8 " 9	43	0	3	43	0,07	0,93	0,34
9 " 10	40	1	1	39,5	0,05	0,95	0,32
10 " 11	37	0	1	36,5	0,03	0,97	0,31
11 " 12	35	0	0	35	0,0	1,0	0,31
12 " 13	35	0	0	35	0,0	1,0	0,31
13 " 14	35	0	1	35	0,03	0,97	0,31
14 " 15	34	0	0	34	0,0	1,0	0,31
Ergebnis:		47	85	134			

Tabelle 2

Verteilung der Fälle auf das Jahr der

Diagnosestellung

<u>Diagnosestellung</u>	<u>Fallzahl</u>
1951	2
1952	9
1953	8
1954	20
1955	13
1956	22
1957	27
1958	31
1959	28
1960	30
1961	24
1962	24
1963	21
1964	31
1965	10
	300

T a b e l l e 3

Die Diagnose sicherten wir durch Berücksichtigung
folgender Befunde

<u>Methode</u>	<u>Fälle</u>	<u>%-Zahl</u>
1. Nur palpatorischer Befund	132	44,0 %
2. Histologisches Ergebnis	78	26,0 %
3. Erhöhung der sauren und alkalischen Phosphatasen	11	3,6 %
4. Erhöhung der sauren Phosphatase	24	8,0 %
5. Erhöhung der alkalischen Phosphatase	26	8,6 %
6. Palpationsbefund der Pro- stata und röntgenologisch nachgewiesene Knochen-Me- tastasen	29	9,6 %
Summe:	300	99,8 %

T a b e l l e 4

Verteilung der Fälle auf Alter, hormonale und operative Behandlung (ausgeschlossen die Patienten (85 Fälle), die an interkurrenten Erkrankungen gestorben sind)

<u>Keine Operation:</u>	<u>Alter</u>	<u>Cyren A mit Überlebenszeit unter 5 J.</u>	<u>Summe</u>	<u>Cyren A + Honvan unter 5 J.</u>	<u>Summe</u>	<u>Cyren A + Honvan + Progynon unter 5 J.</u>	<u>Summe</u>
	bis 59	2	9	0	12	0	3
	60 - 69	4	30	4	28	0	6
	über 70	6	35	6	20	1	7
	Summe:	12	74	10	60	1	16

Mit Operation:

Orchidektomie	bis 59	0	1	2	0	2	0	2
	60 - 69	0	0	1	1	2	0	0
	über 70	0	1	1	4	5	0	0
	Summe:	0	2	4	5	9	2	2

Elektroresekt.	bis 59	1	0	1	0	0	0	0
	60 - 69	0	3	3	0	2	0	1
	über 70	1	8	9	0	4	0	3
	Summe:	2	11	13	0	6	0	4

Prostatektomie	bis 59	0	0	0	0	0	0	0
	60 - 69	1	2	3	0	0	0	0
	über 70	0	4	4	1	2	0	0
	Summe:	1	6	7	1	2	0	0

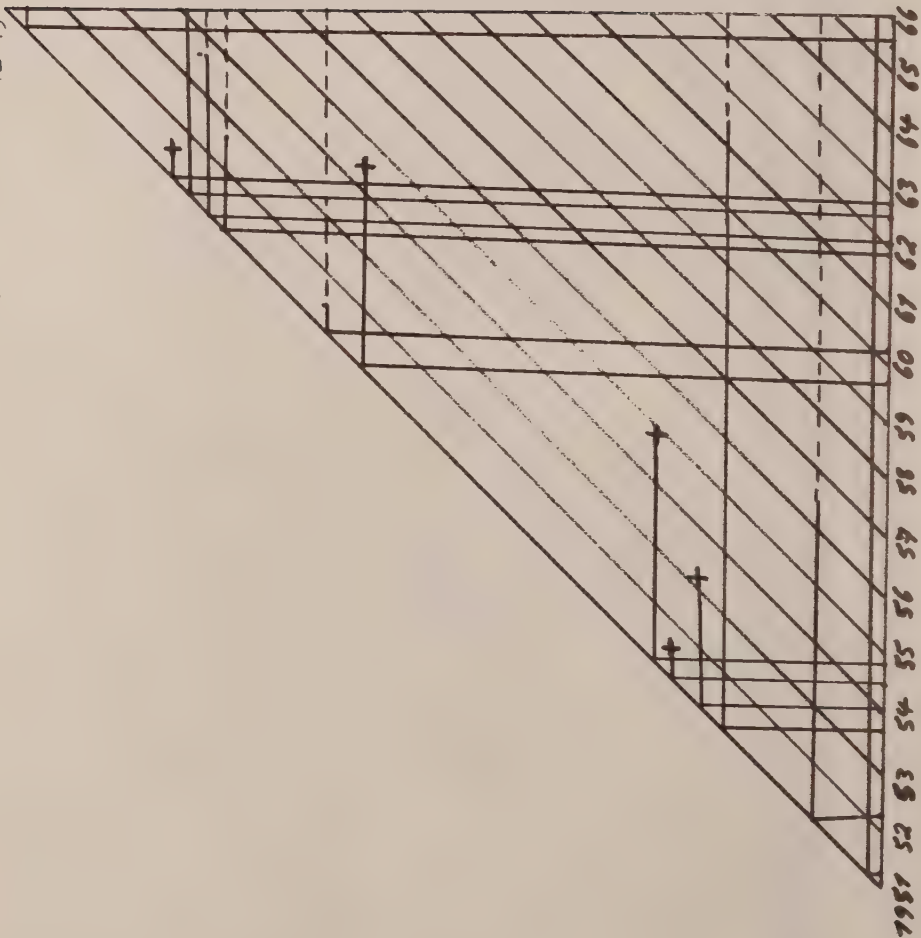
Elektroresekt.
u. Orchidektomie

	bis 59	0	0	0	2	1	3	0	1
	60 - 69	0	1	1	1	0	1	0	0
	über 70	0	1	1	2	0	2	0	0
	Summe:	0	2	2	5	1	6	0	1

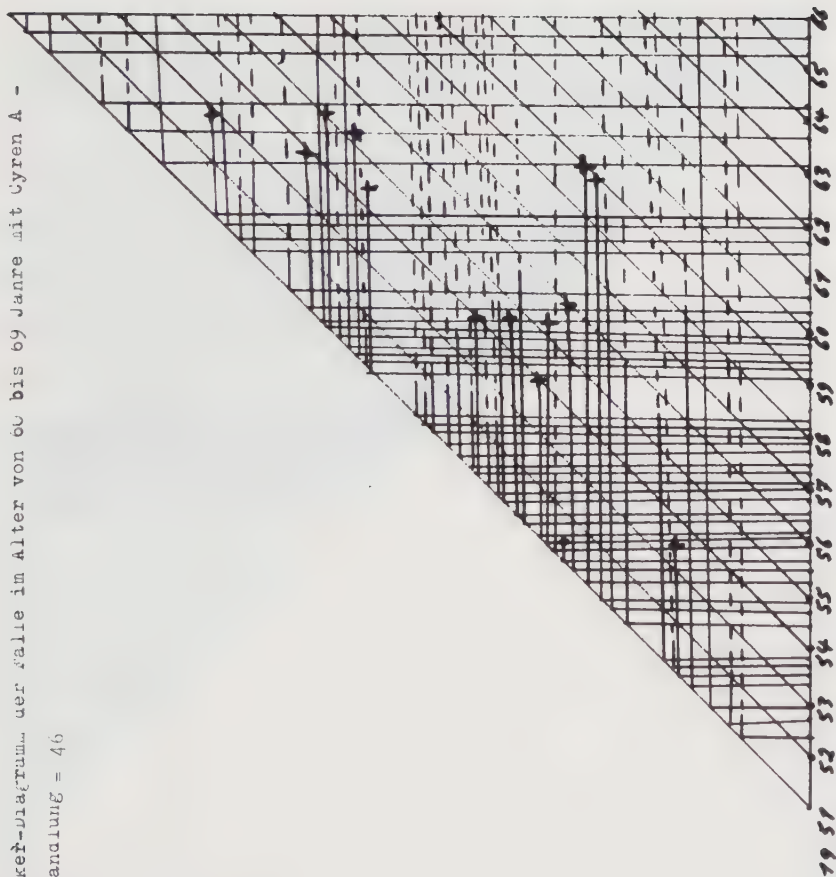
Prostatektomie
und Orchidektomie

	60 - 69	1	0	1	0	0	0	0	0
	Summe:	1	0	1	0	0	0	0	0

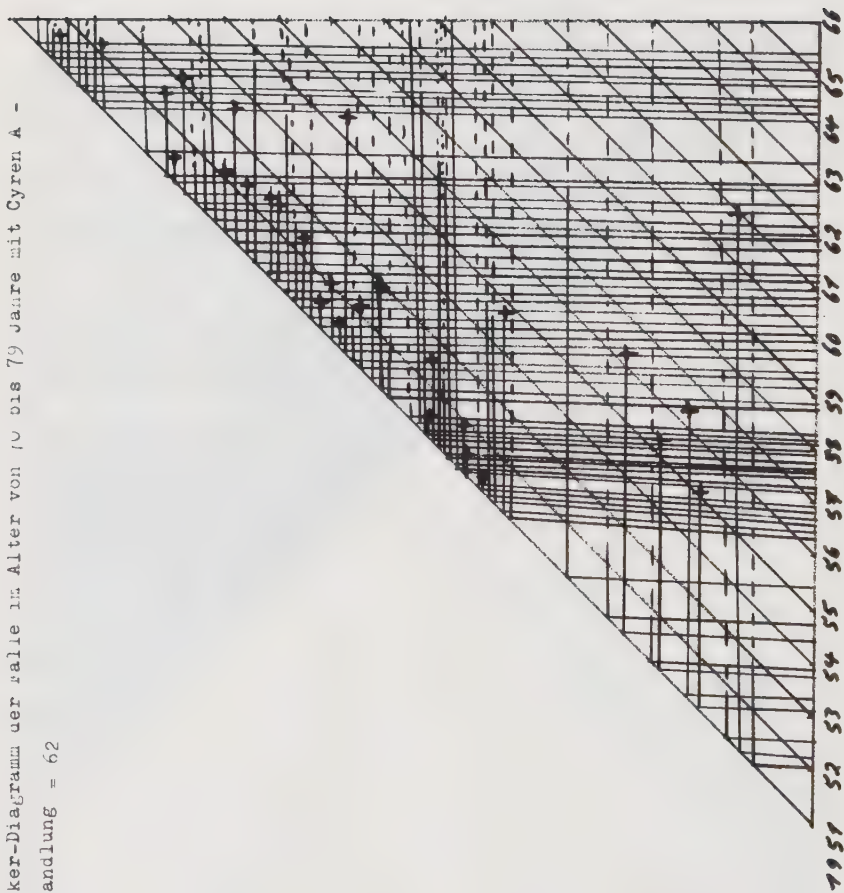
Becker-Diagramm der Fälle im Alter bis 69 Jahre mit Cyren A-50a. n. an. = 13



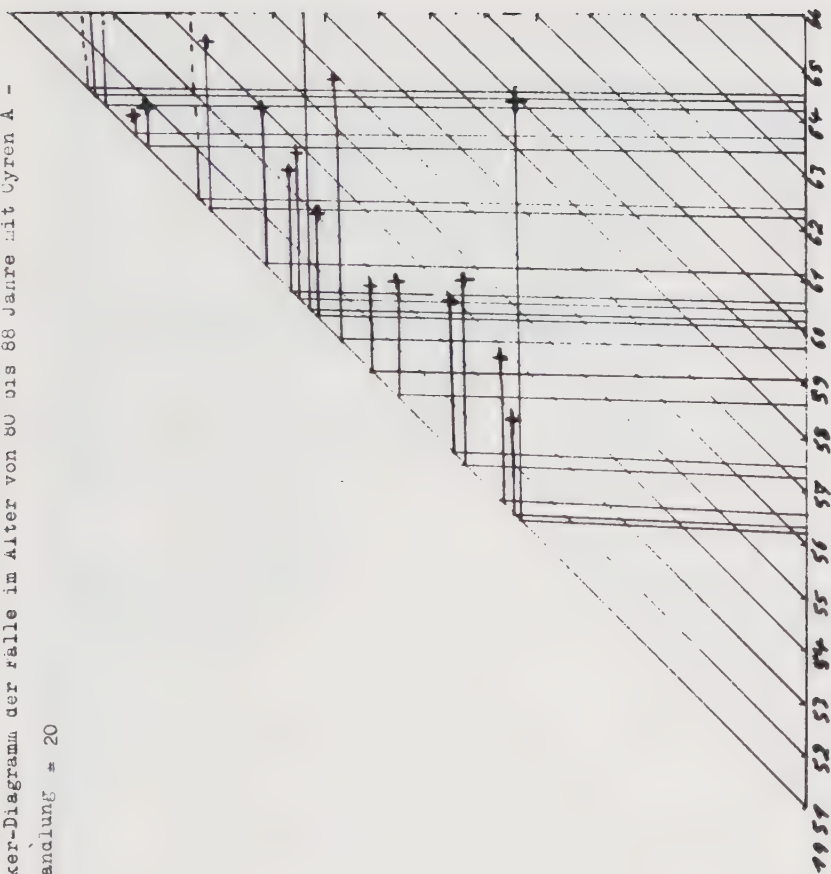
Becker-Diagramm der Fälle im Alter von 60 bis 69 Jahre mit Cyren A -
Behandlung = 46



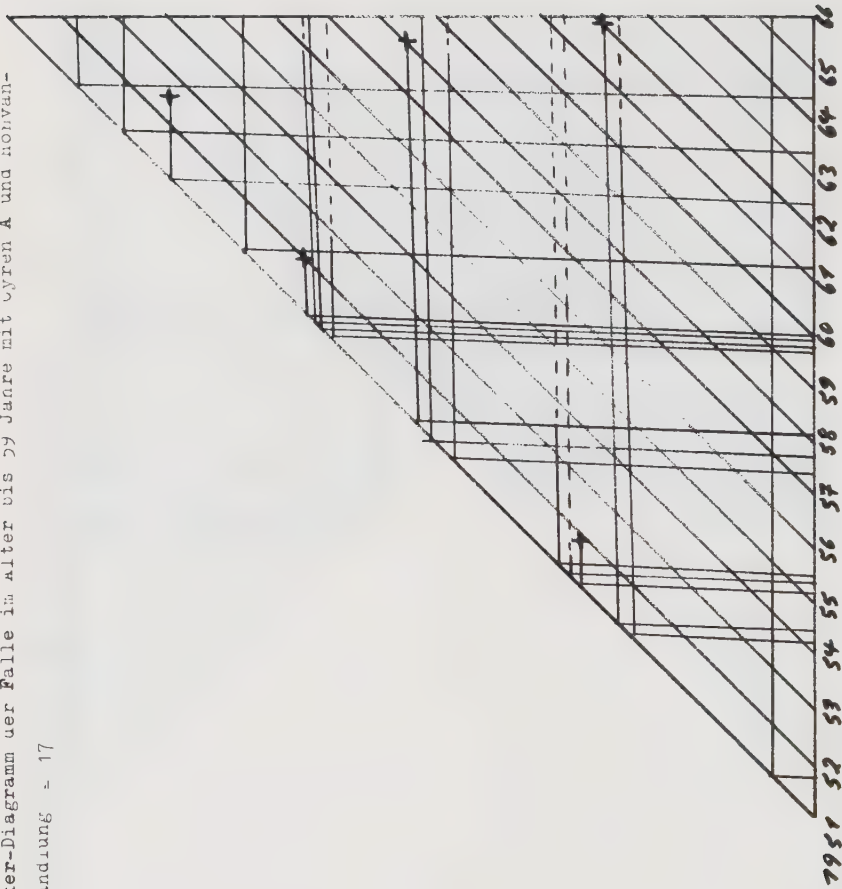
Becker-Diagramm der Fälle im Alter von 10 bis 79 Jahre mit Cyren A -
Behandlung = 62



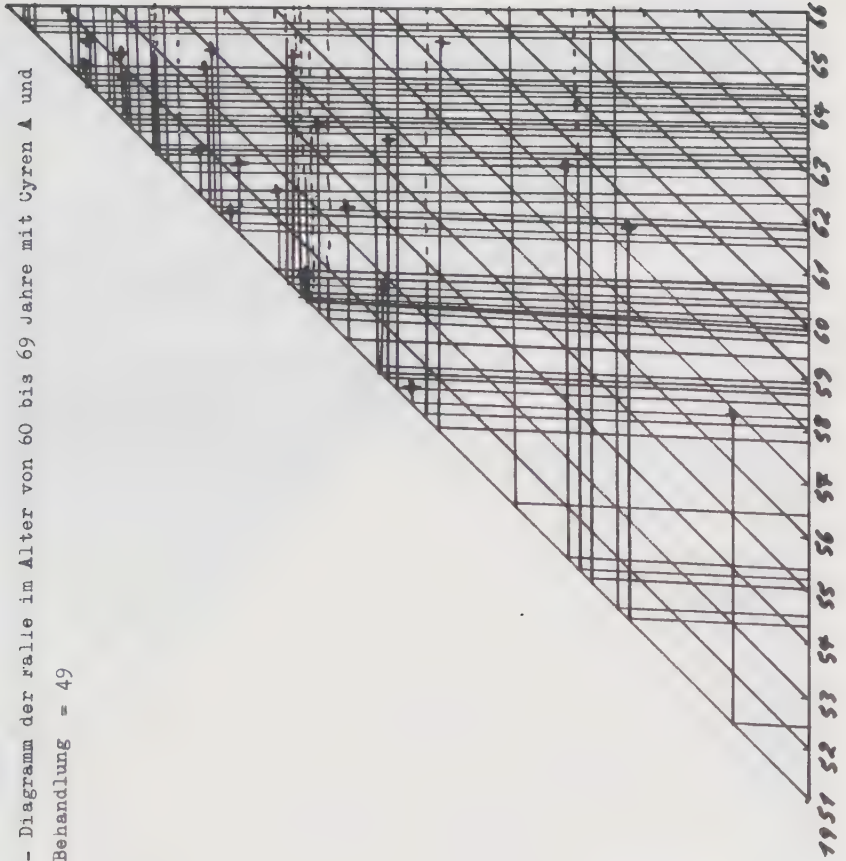
Becker-Diagramm der Fälle im Alter von 80 bis 88 Jahre mit Cyren A -
Behandlung = 20



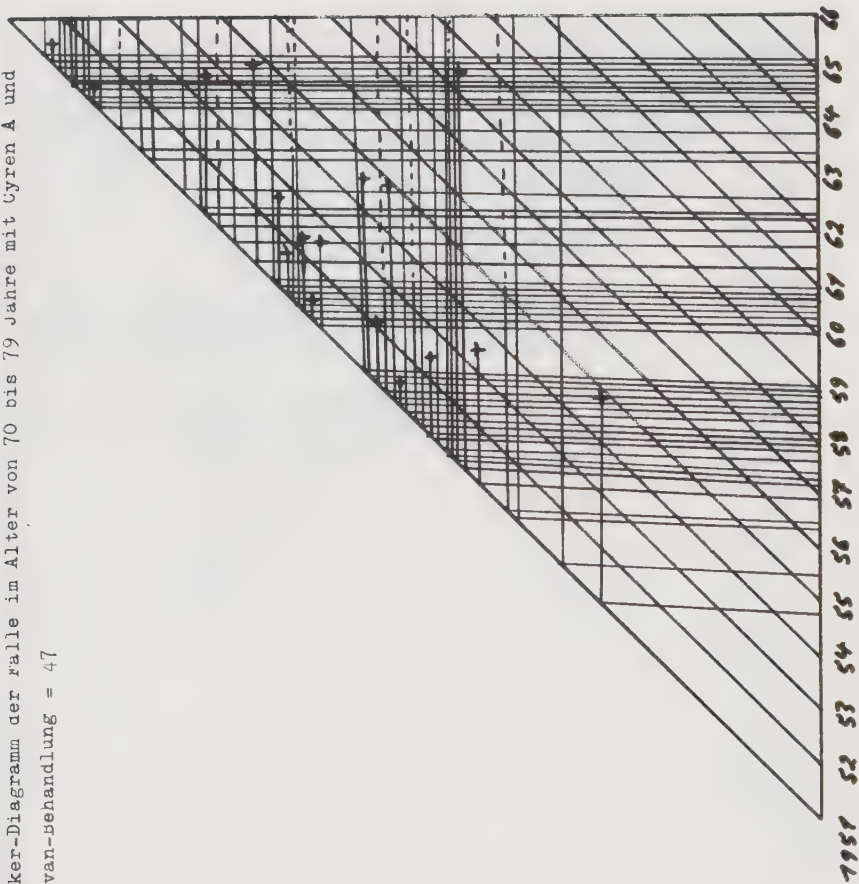
Becker-Diagramm der Fälle im Alter bis 29 Jahre mit vren A und nonvan-
denandlung = 17



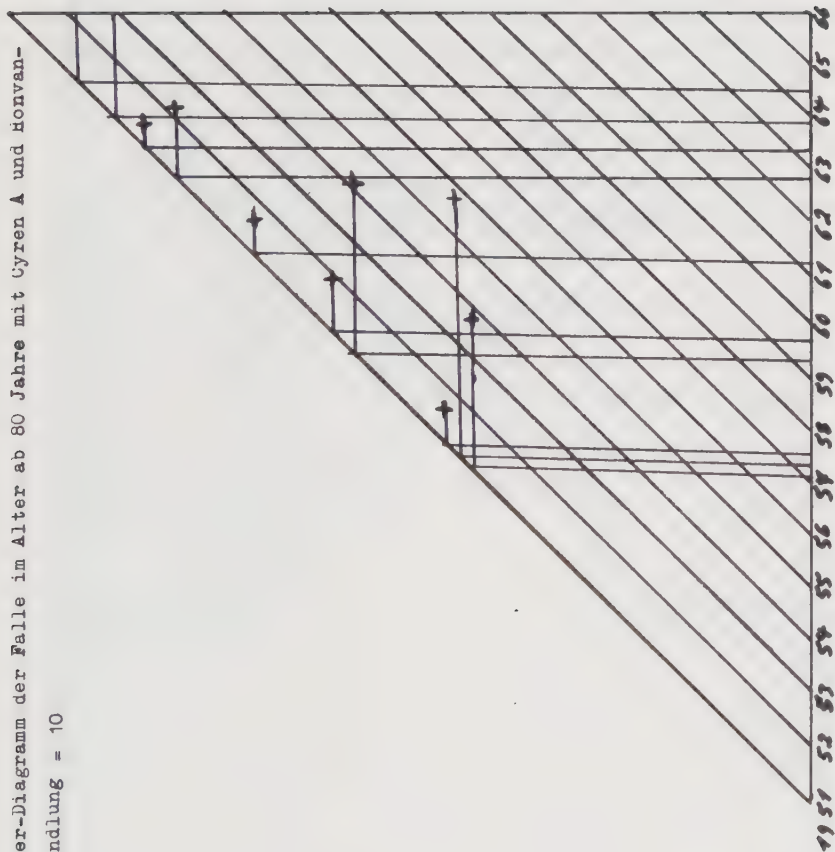
Becker - Diagramm der ralle im Alter von 60 bis 69 Jahre mit Cyren A und
Honvan-Behandlung = 49



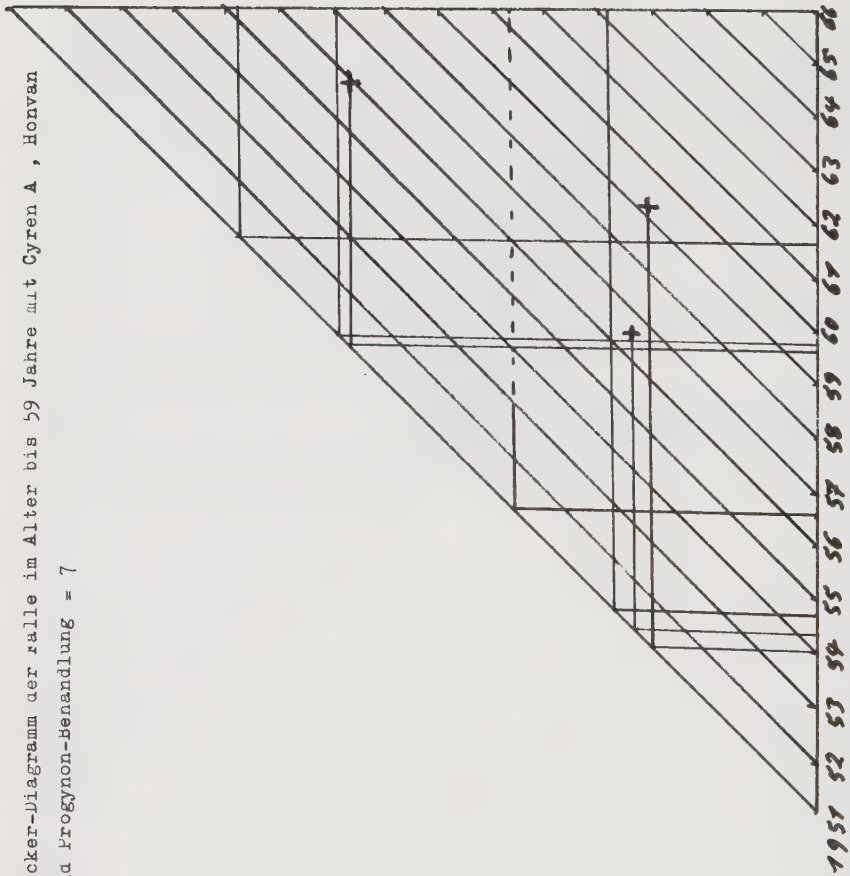
Becker-Diagramm der Kalle im Alter von 70 bis 79 Jahre mit Cyren A und
Honvan-Behandlung = 47



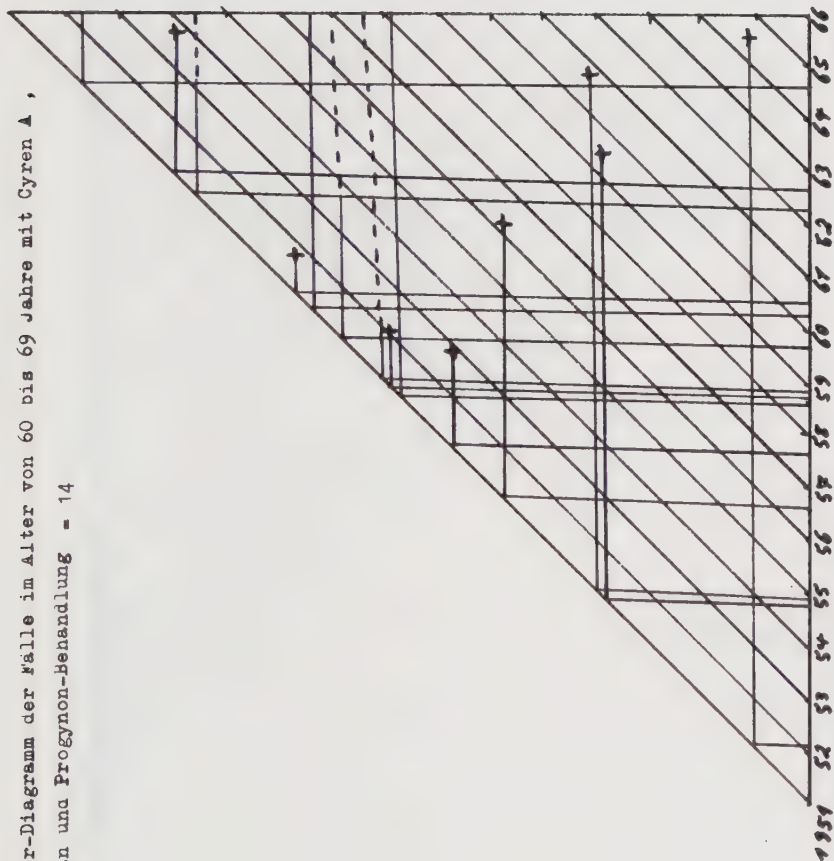
Becker-Diagramm der Falle im Alter ab 80 Jahre mit Cyren A und Monvan-
Behandlung = 10



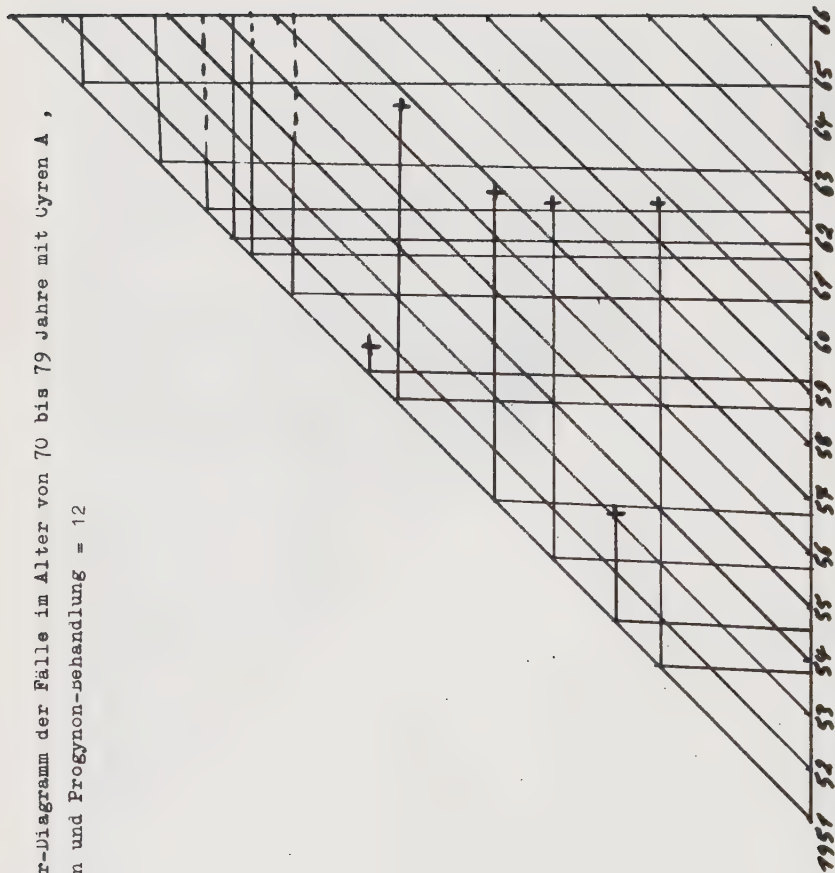
Becker-Diagramm der Fälle im Alter bis 59 Jahre mit Cyren A, Honvan
und Progynon-Behandlung = 7



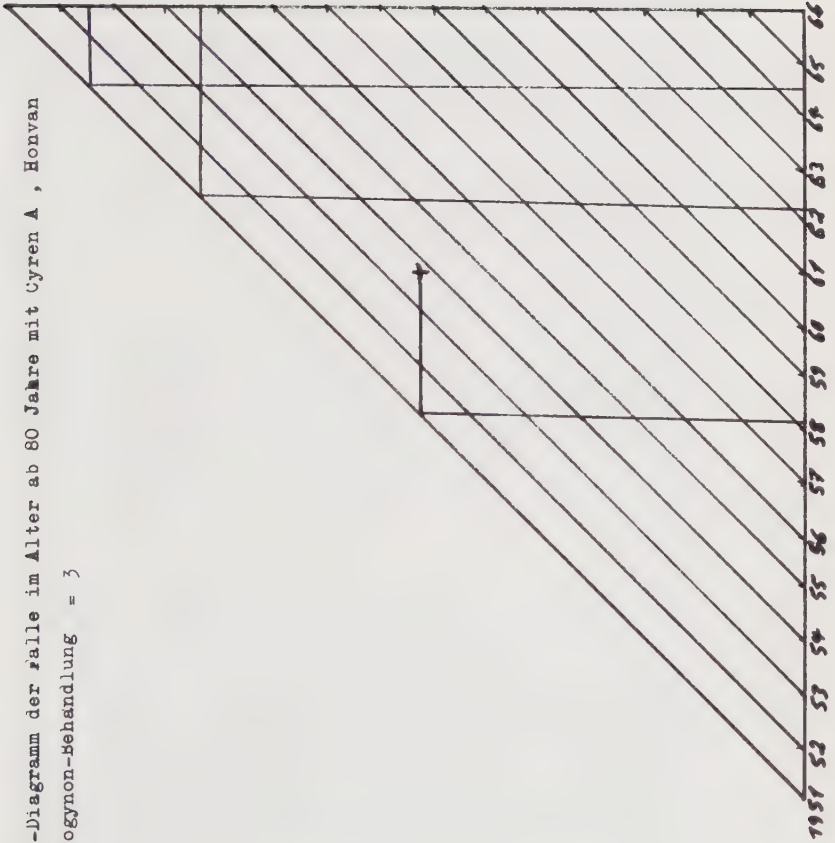
Becker-Diagramm der Fälle im Alter von 60 bis 69 Jahre mit Cyren A ,
Honvan und Progynon-Behandlung = 14



Becker-Diagramm der Fälle im Alter von 70 bis 79 Jahre mit Cyren A ,
Honvan und Progynon-Behandlung = 12



Becker-Diagramm der Fälle im Alter ab 80 Jahre mit Cyren A, Honvan
und Progynon-Behandlung = 3



VII. DISKUSSION

Zweifellos ist die Zunahme des Prostatakrebses mit der Zunahme der Zahl der Untersuchungen und mit der Vervollkommnung der Diagnostik zu erklären. Dank der Verbreitung der urologischen Untersuchungen, der regelmäßigen Palpation der Prostata bei der Suche nach Herden und den zunehmenden Reihenuntersuchungen erhöht sich die Zahl der erfaßten Fälle von Jahr zu Jahr, wozu auch die Vervollkommnung der diagnostischen Methoden in zweifelhaften Fällen beigetragen hat.

Sämtliche Autoren stimmen darin überein, daß der Prostatakrebs im Laufe seiner Entwicklung im allgemeinen mit keinen charakteristischen Symptomen einhergeht. Die lokalen und allgemeinen Symptome sind immer vieldeutig; abgesondert für sich allein, können sie auf verschiedene Krankheiten hinweisen.

Obwohl sich im Laufe der Zeit zahlreiche Untersuchungsmethoden eingebürgert haben, stellt die Erkennung des Prostatakrebses bei einem Teil der Fälle und namentlich im Anfangsstadium den Arzt oft vor eine schwierige Aufgabe. Eine wesentliche Hilfe ist weder von der nichtssagenden Anamnese und den vieldeutigen Symptomen, noch von den routinemäßigen urologischen Untersuchungen zu erwarten, die nur geringfügige Veränderungen zeigen.

Bei fortgeschrittenen Fällen wird hingegen der Prostatakrebs vom geübten Urologen meist aufgrund der rektalen Untersuchung erkannt.

Selbst die Anhänger der radikalen Prostatektomie haben festgestellt, daß zum Zeitpunkt der Untersuchung nur 5 bis 15 % der an Prostatakrebs leidenden Patienten für einen radikalen Eingriff geeignet sind. Diese kleine Zahl vermindert sich dadurch noch weiter, daß sich annähernd 25 % der klinisch als Krebs diagnostizierten Veränderungen histologisch als Adenome erwiesen.

Hierzu kommt, daß bei einem Teil der Kranken der radikale Eingriff infolge des fortgeschrittenen Alters oder aus anderen Ursachen kontraindiziert war. Wenn man noch die bei der radikalen totalen Prostatektomie vorkommenden Komplikationen (Operationsmortalität, Inkontinenz oder Strikturen) berücksichtigt, so ist es ohne weiteres verständlich, warum viele Autoren und Kliniker keine Anhänger dieses Vorgehens sind.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Überlebensdauer der durch Radikaloperation geheilten Kranken größer ist als die der konservativ behandelten. Ein genauer statistischer Vergleich ist jedoch in der Regel nicht möglich, da die Überlebensdauer auch von der präoperativen Auswahl der Fälle abhängt: zur Operation gelangt jeweils ein besseres Krankengut, während zur konservativen Behandlung nicht selten auch die bereits moribunden Kranken hinzugezählt werden, was sich natürlich auf die Spätergebnisse auswirkt.

Aufgrund des hormonalabhängigen Tumorwachstums beim Prostatakarzinom hat sich die gegengeschlechtliche Hormontherapie als Methode der Wahl eingeführt.

Der stetige und hohe Blut- und Gewebsspiegel der Hormone ist maßgebend für eine erfolgreiche Therapie. Die orale Medikation ist fraglich, da keine Sicherheit bzw. Garantie der Anwendungen (Vergeßlichkeit, Gleichgültigkeit) gegeben ist. Gleichmäßiger und längstdauernder Depoteffekt ergibt sich bei der Implantation von Kristallpreßlingen des natürlichen Hormons oder der Stilbene. Die intensivste Anfangsbehandlung mit Anreicherung im Tumorgewebe ergibt sich bei den Stilbenphosphaten (Honvan).

Die vorstehenden Untersuchungen ergaben:

Optimaler Therapieerfolg, wenn Honvan an "Brennpunkten" eingesetzt wird:

1. Die massive Einleitung der Behandlung.
2. Prä- und postoperative Behandlung.
3. Die Behandlung bei erhöhter saurer Phosphatase bzw. bei Metastasen.
4. Die Behandlung bei eingetretener oder zu befürchtender Resistenz gegen Oestrogene.

Zu 1. In der Honvan-Therapie sind wir Anhänger der großen Dosen, die nach unseren Erfahrungen auch nicht mit schwereren Neben-

wirkungen einhergehen, aber eine ausgeprägte und rasche hypophysenhemmende Wirkung entfalten.

Eine intensive Anfangsbehandlung ist so lange durchzuführen, bis klinisch und biochemisch eine gute Reaktion zu erkennen ist. Eine Dauerbehandlung mit verringerter Dosis ist notwendig, um Rezidive zu verhüten bzw. eine anhaltende Hemmung des Tumorstwachstums zu erzielen.

Zu 2. Die präoperative Hormonbehandlung bezweckt eine Erweiterung der Operationsindikation. Man kann auf diese Weise erreichen, daß zunächst inoperable, auf die Kapsel übergreifende Prozesse wieder operabel werden. Unter der Behandlung verkleinern sich die Geschwulstknoten, und wenn die Infiltration die Prostatakapsel nicht überschreitet und keine Fernmetastasen vorhanden sind, so läßt sich die Radikaloperation doch noch durchführen.

Die meisten Anhänger der Radikaloperation befürworten eine Dauerbehandlung. Die Vorteile der prä- und postoperativen Hormonbehandlung sollten unserer Ansicht nach auch bei einem radikalen Eingriff immer ausgenutzt werden, zumal man nie mit Sicherheit wissen kann, ob der operierte Kranke auch tatsächlich kreisfrei geworden ist. Möglicherweise hat die ergänzende Hormonbehandlung sogar einen beträchtlichen Anteil an den günstigen Spätergebnissen der Radikaloperation bei jüngeren Patienten.

Zu 3. Über den Einfluß des Hormons auf die Metastasen des Prostatakrebses sind mehrere klinische Beobachtungen mitgeteilt worden. Es handelt sich um einen Esterase-Effekt. Hieraus erklärt sich der Erfolg der Stilböstrol-Behandlung in Fällen, die auf andere Oestrogene nicht mehr ansprechen.

Zu 4. Es bleibt noch die Frage zu klären, warum bei den oestrogen-refraktären Fällen mit der Honvanbehandlung noch gute Ergebnisse zu erzielen sind. Wenn sich das Zwischenhirn nach der anhaltenden Verabreichung des Oestrogens an den hohen Bluthormonspiegel angepaßt hat, so führt es der Hypophyse wieder neurohumorale Impulse zu, worauf die Gonadotroperzeugung des Hypophysenvorderlappens erneut einsetzt. Die Konzentration der Oestrogene kann von den synthetischen und natürlichen Oestrogenen wegen ihrer schlechten Löslichkeit nicht weiter gesteigert werden. In solchen Fällen ist mit dem gut löslichen, intravenös in großen Dosen zu verabreichenden Honvan ein sehr hoher Spiegel zu erreichen, der vermutlich zu einer raschen Blockierung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems führt.

Hierdurch erklärt sich der Erfolg der Honvanbehandlung in den Fällen, die auf Oestrogene nicht mehr ansprechen. Die günstige therapeutische Wirkung hoher Dosen Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakrebs läßt sich durch die Annahme einer indirekten Wirkung über die Hypophyse allein nicht erklären. Hierfür wird eine zusätzliche direkte Wirkung des freigesetzten Stilböstrols auf das Gewebe des Prostatakrebses selbst mitverantwortlich gemacht.

Wir erhielten bei unseren 300 behandelten Patienten mit der oben erwähnten Therapie eine Fünf-Jahresrate von 48 %. Auch die Ergebnisse einiger Autoren liegen in dieser Größenordnung. Manche Autoren glauben mit einer kombinierten Oestrogen- und Orchidektomie-Behandlung bessere Ergebnisse zu erzielen (SZENDRÖI und BALOGH 52 %).

Wir führten die Orchidektomie meistens bei fortgeschrittenen bzw. therapie-resistenten Fällen durch. Diese haben bereits schlechte Prognosen und können nicht auch bei der geringen Zahl mit anderen Statistiken verglichen werden.

Unter der Behandlung mit oestrogenen Substanzen mit bzw. ohne Orchidektomie wurde folgende Fünf-Jahres-Überlebensrate bei einigen Autoren erreicht:

Jahr	Autor	Zahl der Fälle	Art der Behandlung	Fünf-Jahres-Überlebensrate
1953	BOELMING-HAUS	115	Diäthylstilböstrol	18,3 %
		359	Kastration	26,2 %
		113	Diäthylstilböstrol und Kastration	36,2 %
1957	PAGEL	66	Cyren-A-Preßlinge und Kastration	17,6 %
1968	GACA, KOHNLEIN, RÜTTGEN	137	Diäthylstilböstrol	42,0 %
				(ohne Metastasen) 27,0 % (mit Metast.)
1968	HANSCHKE, KÖNIG, CASPAR	205	Diäthylstilböstrol und Kastration (initial), Dauer-Therapie mit Pro-gynon oder Cyren-A oder Cyren-B oder Lerbentul	47,4 %

Bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse spielt nach KIRCHHEIM die biologisch verschiedenartige Wertigkeit des Prostatakarzinoms eine Rolle. Für die Prognose ist das Geschwulststadium und der histologische Differenzierungsgrad von Bedeutung.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird von 300 an Prostatakarzinom erkrankten und behandelten Patienten bei einem Durchschnittsalter von 69 Jahren in der Zeit von 1951 bis 1966 berichtet.

Bei 15 Patienten wurde die Prostata operativ entfernt, 141 Patienten wurden mit Cyren-A-Implantationen und 123 mit Cyren-A-Implantationen unter zusätzlicher Verabreichung von HONVAN behandelt, bei 36 Patienten wurden Cyren-A-Implantationen mit HONVAN und Progynon angewendet. Zusätzlich zur Hormontherapie wurde bei 30 Patienten eine Orchidektomie durchgeführt.

Vergleichsmöglichkeiten werden durch Tabellen und BECKEN-Diagramme veranschaulicht.

Die oestrogen-resistenten Fälle (48) behandelten wir zum Teil erfolgreich mit höheren Stilböstrol-Dosen bzw. Orchidektomie.

Als Behandlung wird bei nicht metastasierendem und bei metastasierendem Prostatakrebs grundsätzlich an der bisherigen Oestrogentherapie festgehalten, wobei das HONVAN zusätzlich in besonders kritischen Phasen, den sogenannten Brennpunkten, massiv zur Anwendung kommt. Es gelingt öfter, mit Stilböstrol eine Oestrogenresistenz zu durchbrechen und anhaltende Hemmung des Tumorwachstums zu erzielen. Individualisierende Behandlung ist angezeigt; sie soll sich in erster Linie nach der Wirkung auf den Tumor, aber auch der Reaktion des Patienten richten.

Die Kastration, die letzten Endes ebenfalls einem Follikelhormoneffekt gleichkommt, scheint in ihrer Wirkung zwar sicherer, jedoch nicht so dauerhaft wie die Oestrogen-Applikation zu sein.

Ein Aussetzen der Behandlung soll möglichst vermieden werden, da Rezidive auf eine erneute Oestrogenbehandlung nicht mehr anzusprechen scheinen.

Regelmäßige Phosphatasebestimmungen im Blutserum gestatten, einerseits die Ausdehnung des Leidens zu beurteilen, andererseits die Dosierung der oestrogenen Substanzen rationell zu gestalten.

Die beobachteten Nebenerscheinungen wie Sensationen im Bereich der Brust- und Analgegend sind belangloser Art.

Morphologisch bewirken die oestrogenen Substanzen in den Zellen des Prostatakrebss regressiv Veränderungen.

Es wurde der Versuch unternommen, einen Hinweis für den Wirkungsmechanismus der Oestrogene bzw. Stilböstrol auf das Prostatakarzinom zu geben.

Mit der bei uns durchgeführten Therapie wurde eine Fünf-Jahres-Heilungsquote von 48 % bei dem gesamten Patientengut von 300 Fällen erreicht. Auch die Ergebnisse einiger Autoren liegen in dieser Größenordnung.

LITERATUR - VERZEICHNIS

- ALKEN, C.E., Hormonelle Behandlung des Prostata-
BÜSCHER, H.K. : Adenoms und Prostatakarzinoms.
Münch. med. Wschr. 99, 872 (1957)
- ALKEN, C.E.: Urologe, 120 (1962), zit. nach
GACA, A., KÜHNLEIN, H.E., KÖTTGEN,
H.: Der Prostatakrebs und seine
Prognose unter Hormonbehandlung.
Med. Welt, 19, 961 (1968)
- ALKEN, C.E.: Leitfaden der Urologie. Georg
Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auf-
lage 90 (1965)
- ALKEN, C.E.: Prostata-Karzinom.
Urologe, 9, 80 (1970)
- BATLAR, J., The histology and prognosis of
GLEASON, D., of prostatic cancer.
MELLINGER, G.T.: J. of Urology, 97, 331 (1967)
- BAUER, K.M.: Therapie des Prostatakarzinoms.
Dtsch. med. Wschr., 89, 2149 (1964)
- BAUR, K.R.: Die Behandlung des Prostatakarzi-
noms mit Cyren A.
Hippokrates 21, 217 (1950)
- BARRINGER, B.S.: Zit. nach BOEMINGHAUS, H.: Prosta-
takrebs. Medizinische 14, 445 (1953)
- BEATSON, G.T.: Lancet 1, 104 (1896): zit. nach GACA,
A., KÜHNLEIN, H.E., KÖTTGEN, H.:
Der Prostatakrebs und seine Prognose
unter Honvanbehandlung.
Med. Welt 19, 961 (1968)

- BELT, E.,
SCHRÖDER, F.H.: Totale perineale Prostatektomie bei
398 Patienten mit Prostatacarcinom.
Urologe, 9, 65 (1970)
- BLEICKEN, H.G.: Bericht über die 11. Tagung der Ver-
einigung Norddeutscher Urologen ge-
meinsam mit der Westschwedischen Uro-
logengesellschaft vom 15. bis 18. Mai
1969. Urologe, 9, 95 (1970)
- BOEMINGHAUS, H.: Prostatakrebs.
Medizinische 14, 445 (1953)
- BROCK, N.,
WILLMANN, H.: Bestimmung der sauren und alkalischen
Serumphosphatasen, Methodik und klini-
sche Bedeutung. Ärztl.Labor. 5,33 (1959)
- BOSHAMER, K.: Lehrbuch der Urologie. Fischer Verlag
Stuttgart, 7. Auflage, 118 (1968)
- BUDNICK, R.,
STOLL, H.G.,
ALTRATER, H.K.: Organspezifische Chemotherapie des
Prostatakarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 80, 143 (1955)
- BÜSCHER, H.K.: Wirkung und Wert der Honvantherapie
beim Prostatakarzinom. Zschr. Fort-
schritte der Medizin 84, 250 (1966)
- BURKERT, H.: Bemerkungen zum Prostatakarzinom und
zur Bestimmung der Serumphosphatasen.
Dtsch. Apothek.Zschr. 13, 308 (1961)
- CAROW, R.: Erfahrungen mit "ST 52-Asta" bei der
Behandlung des Prostatakarzinoms.
Zschr. Urolog. 47, 81 (1954)
- CUTLER, S.J.,
EDERER, F.: Maximum utilization of the life
table method in analyzing survival.
Received for publication Aug. 18,
(1958), J.Chro. Dis. 699, Dec. 1958

- HERBST, W.P. : J. Am. med. Assoc. 127, 57 (1945),
Fr. Am. Ass. Genito-Urin Surgeons
34, 195 (1941); zit. nach GEISSEN-
DÖRFER, R.: Oestrogene und das Pro-
statakarzinom.
Med. Mschr. 1, 514 (1947)
- HERROLD, R.D.: J. Ur. 46, 1046 (1941); zit. nach
GEISSENDÖRFER, R.: Oestrogene und
das Prostatakarzinom.
Med. Mschr. 1, 514 (1947)
- HOHLWEG, W.,
DÖRNER, G. : Münch.med.Wschr. 102, 2603 (1960);
zit. nach GACA, A., KÖHNLEIN, H.E.,
KÜTTGEN, H.: Der Prostatakrebs und
seine Prognose unter Honvanbehand-
lung.
Med. Welt 19, 961 (1968)
- HRYNTSCHAK, Th.: Hormonale Behandlung des Prostata-
Karzinoms.
Schweiz. Med. Wschr. 78, 874 (1948)
- HUBMANN, R.,
OPELT, B. : Konservative und operative Behand-
lung von Prostata-Erkrankungen.
Internist 9, 210 (1968)
- HUGGINS, C. und
HODGES, C.V. : Canc. Res. 1, 293 (1941); zit. nach
DRUCKREY, H. und BROCK, N.: Zum
Wirkmechanismus von Stilböstrol-Di-
phosphat (Honvan) beim Prostatakar-
zinom.
Münch.med.Wschr. 102, 1626 (1960)
- HUGGINS, C. : Science 97, 541 (1943); zit. nach
BURKERT, H.: Bemerkungen zum Pro-
statakarzinom und zur Bestimmung
der Serumphosphatasen.
Dtsch. Apothek.Zschr. 13, 308 (1961)

- JACOB, H.,
ROTHANGE, C.F.: Zur Frage feingeweblicher Verän-
derungen des Prostatakarzinoms
nach Behandlung mit phospholier-
tem Diäthylstilböstrol.
Zschr. Urol. 49, 301 (1956)
- KAHLE, P.J.,
SCHENKEN, J.R.,
BURNS, E.L.: J. Urol. 50, 711 (1943); zit. nach
GEISSENDÜRFER, R.: Oestrogene und
das Prostatakarzinom.
Med. Mschr. 1, 514 (1947)
- KAUFMANN, C.,
MÜLLER, H.A. : Bemerkung zu der Arbeit von A.
BUTENANDT: "Zur physiologischen
Bedeutung des Follikelhormons und
der oestrogenen Wirkstoffe für die
Genese des Brustdrüsenkrebses und
die Therapie des Prostata-Karzinoms."
Dtsch.med.Wschr. 75, 1409 (1950)
- KELLER, J. : Zur Behandlung des Prostata-Karzi-
noms mit gegengeschlechtlichem
Hormon.
Dtsch.Gesundheitswes. 4, 345 (1949)
- KELLER, J. : Die Serumphosphatasebestimmung, ei-
ne Notwendigkeit für die Dosierung
der Hormone (Oestrogene Stoffe)
beim Prostatakarzinom.
Zschr.ärztl.Fortbild. 47, 673 (1953)
- KIRCHHEIM, D.,
HODGES, C.V. : Histologische und histochemische
Untersuchungen und ihre Bedeutung
für die Behandlung des Prostata-
karzinoms.
Der Urologe 5, 69 (1966)

- KLETSCHKE, H.G.: Ergebnisse der Honvanbehandlung des Prostatakarzinoms.
Zschr. Urol. 52, 615 (1959)
- KLOSTERHALFEN, H.: Die heutigen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.
Berlin. Med. 11, 467 (1960)
- KLOSTERHALFEN, H.: Endokrine Behandlung des Prostatakarzinoms.
Arbeitstgg Ges. Bekämpf. Krebskrankheiten, 2, 884 (1963)
- KNIPPER, W.: Der Prostatakrebs und seine Behandlung. Hamb.Ärztebl. 8, 103 (1954)
- KRAUS, H.: Kasuistischer Beitrag zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit Oestrogenen.
Zschr. Urol. 49, 403 (1956)
- KRAUS, H.: Hat sich die Therapie des Prostatakarzinoms mit Honvan bewährt?
Dtsch. med. Wschr. 83, 1445 (1958)
- LETTRE, H.: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 278, 201 (1943); zit. nach DRUCKREY, H., BROCK, N.: Zum Wirkungsmechanismus von Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakarzinom.
Münch. Med. Wschr. 103, 777 (1961)
- LUTZEYER, W., SCHIFFER, A.: Heutige Problematik des Prostatakarzinoms. Urologe 9, zit. 304, 306, 307, 309 (1970)
- MEYER, W.: Die Bedeutung der Serumphosphatasen für die Diagnose und Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms.
Medizinische 43, 1514 (1955)

- MOESCHLIN, S.: Therapie Fibel.
Georg Thime Verlag, Stuttgart,
2. Auflage, 290 (1965)
- MOSTOFI, F.K.: Urologe 9, 69 (1970); zit. nach
SCHRÖDER, F.H.: Die Behandlung des
Prostatatacarcinoms.
Bericht über das Internationale Sym-
posium, Berlin, 13. - 15.11.1969
- PAGEL, W.: Ergebnisse der konservativen Thera-
pie beim Prostatakarzinom.
Zschr. Urol. 50, 681 (1957)
- PFEIFFER, H.: Klinische Erfahrungen mit Diäthyl-
stilböstrol-Diphosphat beim Prosta-
takarzinom.
Wien. med. Wschr. 105, 480 (1955)
- PFISTERER, H.G.: Die Praxis moderner Behandlung des
Prostatatakrebses, ihre Grundlagen
und Entwicklung.
Landarzt 33, 201 (1957)
- ROCKSTROH, H.: Erfahrung bei der Behandlung des
metastasierenden Prostatakarzinoms
mit Honvan ("ST 52-Asta").
Zschr. Urol. 48, 720 (1955)
- SCHÄFER, W.: Zur konservativen Behandlung des
Prostatakarzinoms mit organspezi-
fischer Chemotherapie.
Dtsch. med. Wschr. 79, 221 (1954)
- SCHARSACH, F.: Zur Klinik und Behandlung des Pro-
statatakrebses.
Ther. Gegenw. 93, 462 (1954)
- SCHLUNGBAUM, W.: Medizinische Strahlenkunde. Walter
De Gruyter Co., Berlin, 2. Auflage
281, 289 (1963)

- SCHRÖDER, F.H.: Die Behandlung des Prostatakarzinoms.
Bericht über das Internationale
Symposion, Berlin, 13. bis 15.11.1969
Urologe 9, 68 (1970)
- SCHULTHEIS, Th.,
KAUFHOLD, N.: Anwendung und Dosierung der Stilbene
zur Behandlung des Prostatakarzinoms.
Münch. med. Wschr. 93, 1123 (1951)
- SEGAL, S.J.,
MARBERGER, R.,
FLOCKS, R.H.: J. of Urol. 81, 474 (1959); zit. nach
DRUCKREY, H., BROCK, N.: Zum Wirkungs-
mechanismus von Stilböstrol-Diphosphat
(Honvan) beim Prostatakarzinom.
Münch. med. Wschr. 103, 777 (1961)
- STAHLER, W.: Die Hormonbehandlung des Prostatakar-
zinoms durch Implantation von Cyren A.
Med. klin. 42, 628 (1947)
- SPICH, R.,
BAUER, K.H.: Lehrbuch der Chirurgie.
Springer Verlag, Heidelberg, 16./17.
Aufl., 743 (1958)
- STORAASLI, J.: J. Amer. med. Ass. 210, 1077 (1969);
zit. nach LUTZEYER, W., SCHIFFER, A.:
Heutige Problematik des Prostatakarzi-
noms.
Urologe 9, 309 (1970)
- SZENDRÖI, Z.,
BALOGH, F.: Der Prostatakrebs.
Gemeinschaftsausgabe der Verlage:
Akadémiai Kiadó Budapest und Theo-
dor Steinkopff Dresden und Leipzig,
1. Aufl. Zi. 13, 166, 184, 204, 220,
228 (1965)

- TAUFITZ, A. : Die medikamentöse Behandlung des Prostatakarzinoms.
Med. Welt 20, 1116 (1963)
- ÜBELHÖR, R. : Die Therapie des Prostatakarzinoms.
Wien. Klin. Wschr. 66, 83 (1954)
- UFER, J. : Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
Walter De Gruyter-Verlag, Berlin,
3. Aufl. 134 (1966)
- VAHLENSIECK, W.: Miktionsstörungen bei Prostataerkrankungen.
Dtsch. Ärztebl. 67, 2623 (1970)
Referat der Schriftleitung nach
einem Vortrag von W. VAHLENSIECK
bei der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Medizin
in Ludwigshafen.
- VENZMER, G. : Die hormonale Behandlung von Mamma- und Prostatakrebs.
Landarzt 30, 637 (1954)
- WARLITZ, H. : Erfahrungen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms mit Honvan.
Zschr. Urol. 52, 622 (1959)
- WARNECKE, C.E. : Gezielte zytostatische Therapie des Prostatakarzinoms.
Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie 190, 341 (1955)
- WHITE, J.W. : Ann. Surg. 22, 1 (1895); zit. nach
GACA, A., KÖHNLEIN, H.E. und KÖTTGEN, H.: Der Prostatakrebs und seine Prognose unter Honvanbehandlung.
Med. Welt 19, 961 (1968)

- WUSEKE, W. : Erfahrungen in der Behandlung
des Prostatakarzinoms mit oestrogenen Wirkstoffen.
Dtsch. Gesundheitswesen 6, 389 (1951)
- YOUNG, H.H. : zit. nach BOERLINGHAUS, H.: Prostatakrebs.
Medizinische 14, 445 (1953)

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Prof. Dr. BAUMBUSCH und
Herrn Chefarzt Dr. SCHENDZIELORZ
für die Auswahl des Themas sowie
ihre mir jederzeit gewährte Un-
terstützung bei der Durchfüh-
rung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich
Herrn Prof. Dr. HOHENFELLNER
für die Übernahme des
Korreferates.

LEBENS LAUF

Am 22.10.1937 wurde ich, Ghassan U m a r i , als Sohn des Kaufmanns Ahmed Hamdi Umari und seiner Ehefrau Ibtihag, geborene Asmeh, in Damaskus/Syrien geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Damaskus trat ich im Herbst 1951 in die höhere Schule ein, die ich im Sommer 1958 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im August 1958 kam ich nach Deutschland und besuchte zunächst zwei Monate das Goethe-Institut für Deutsche Sprache in Ebersberg bei München.

Danach studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg zwei Semester als Gasthörer. Im Herbst 1959 setzte ich mein Medizin-Studium an der Universität in Mainz fort.

Im August 1960 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach weiteren drei Semestern habe ich im April 1962 die ärztliche Vorprüfung und sechs Semester später im Juli 1965 die ärztliche Prüfung abgelegt.

Nach Ableistung der zweijährigen Medizinal-Assistentenzeit am 30.11.1967 und der Erlangung der Approbation begann ich mit der Fachausbildung für Gynaekologie. Vom 1.12.1967 bis zum 30.11.1968 war ich auf der geburtshilflichen Abteilung des St. Bonifatius Krankenhauses Dortmund und vom 1.12.1968 bis zum 31.3.1971 in der Städt. Frauenklinik Braunschweig als Assistenzarzt eingesetzt. Ab 1.4.1971 bin ich auf der geburtshilflichen und gynäkologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Bad Dürkheim als Oberarzt tätig.

Seit 1962 bin ich verheiratet mit Raja, geborene Alaya; wir haben zwei Kinder.

